

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

Фабрикант Анна Дмитриевна

**Оптимизация прогнозирования и профилактики гестационного  
сахарного диабета и акушерских осложнений у беременных в  
зависимости от половой принадлежности плода**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н., профессор А.Н. Рымашевский

Научный консультант:

д.м.н., профессор Т.Л. Боташева

Самара – 2022

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	21
1.1 Основные аспекты метаболической перестройки при физиологической беременности, как предикторы гестационного сахарного диабета .....	21
1.2 Современные представления об этиопатогенезе гестационного сахарного диабета.....	22
1.3 Система ангиогенных факторов и цитокинов в обеспечении плодo-материнских отношений в норме и при нарушении углеводного обмена .....	27
1.4 Современные подходы к диагностике гестационного сахарного диабета. Основные виды акушерских осложнений .....	31
1.5 Половая принадлежность плода в формировании акушерской патологии .....	37
1.6 Стереизомерия анатомо-функциональных процессов в женском организме и её значение в регуляции обменных процессов во время гестации	39
ГЛАВА 2. ОРГАНИЗАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН .....	43
2.1 Организация исследования .....	43
2.2 Клиническая характеристика обследованных женщин .....	44
2.2.1 Оценка возрастного состава клинических групп .....	44
2.2.2 Особенности менструальной функции .....	45
2.2.3 Структура гинекологических заболеваний .....	48
2.2.4 Экстрагенитальные заболевания .....	50
2.2.5 Показатели индекса массы тела у женщин клинических групп в прегравидарном периоде .....	51
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	53

3.1 Роль про- и контринсулярных подсистем в поддержании метаболизма при неосложненной беременности и гестационном сахарном диабете в зависимости от пола вынашиваемого плода .....	53
3.2 Роль половой принадлежности плода в формировании особенностей гормонального профиля, ангиогенных факторов и цитокинов у женщин при физиологической беременности и гестационном сахарном диабете .....	58
3.2.1 Особенности показателей гормонального профиля беременных при гестационном диабете в зависимости от пола плода .....	59
3.2.2 Особенности обмен-ассоциированных ангиогенных факторов при физиологической беременности и гестационном сахарном диабете в зависимости от пола плода.....	67
3.2.3 Влияние пола плода на продукцию цитокинов в материнском организме при физиологической и осложненной беременности.....	71
3.2.4 Особенности показателей формулы крови у пациенток в зависимости от характера течения беременности и пола плода .....	74
3.3 Характеристики фетометрических параметров и гемодинамических показателей в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса при неосложненной беременности и гестационном сахарном диабете.....	78
3.4 Роль морфо-функциональных асимметрий в плодо-материнских отношениях при физиологической беременности и гестационном сахарном диабете в зависимости от пола плода .....	83
3.4.1 Характеристики плацентарной латерализации у женщин с физиологической беременностью и гестационным сахарным диабетом с учетом половой принадлежности вынашиваемого плода .....	84
3.4.2 Характеристики различных форм маточных контракций у женщин с неосложненной беременностью и гестационным сахарным диабетом в зависимости от пола плода.....	85

3.4.3 Особенности электроэнцефалографической активности головного мозга пациенток с гестационным сахарным диабетом, вынашивающих плодов разного пола в зависимости от центральных и периферических морфо-функциональных асимметрий .....	88
3.5 Адаптационный резерв материнского организма в зависимости от половой принадлежности плода при физиологической беременности и гестационном сахарном диабете.....	94
ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ. ИСХОДЫ РОДОВ И СОСТОЯНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ.....	96
4.1 Особенности течения беременности, исходов родов и состояния новорожденного при физиологической беременности и осложненной гестационным сахарным диабетом в зависимости от полового диморфизма....	96
ГЛАВА 5. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДОЗИРОВАННЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК В ПРОФИЛАКТИКЕ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА .....	100
ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СТАНДАРТНОГО И СОЧЕТАННОГО ВИДОВ ПРОФИЛАКТИКИ.....	106
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	111
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	124
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	132
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	181

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Несмотря на объединенные усилия акушеров-гинекологов в совершенствовании методов диагностики, лечения и профилактики гестационного сахарного диабета (ГСД), а также, развивающихся на его фоне, акушерских осложнений окончательное разрешение этой чрезвычайно сложной проблемы остается в далекой перспективе: в течение последних 20 лет частота ГСД возросла в 5 раз и максимальные ее значения достигли 22% (Айламазян Э.К., 2017; Дедов И.И., 2018; Шевцова О.Г. и соавт., 2019; Радзинский В.Е. и соавт., 2020; Ахметова Е.С. и соавт., 2020; Белоцерковцева О.Д. и соавт., 2020; Мищенко О.И. и соавт., 2020; Оразмурадов А.А. и соавт., 2020; Тажетдинов Е.Х. и соавт., 2020; Абрамова Н.Е. и соавт., 2021; Матейкович Е.А., 2021; Zagarskikh E.Y.U., 2019; Lin J., 2021; Milln J., 2021; Shi P., 2021). При ГСД возникают дисфункциональные изменения практически во всех видах обменных процессов и формирование гормональных отклонений, в связи с чем, он может быть признан генетически детерминированным проявлением дезадаптации материнского организма к гестационной перестройке (Махтибекова З.А. и соавт., 2018; Дедов И.И., 2018; Оразмурадов А.А. и соавт., 2020; Ходжаева З.С. и соавт., 2020; Григорян О.Р. и соавт., 2021; Липатов И.С. и соавт., 2021; Палиева Н.В. и соавт., 2021; Chen F., 2021; Kaiser K. 2021).

В настоящее время ГСД признан предиктором целого ряда акушерских осложнений, перинатальной заболеваемости и смертности (Носкова О.В. и соавт., 2018; Зинина Т.А., 2020; Курмачева Н.А. и соавт., 2020; Радзинский В.Е. и соавт., 2020; Главнова О.Б. и соавт., 2021; Капустин Р.В. 2021; Плеханова М.А. и соавт., 2021; Chu A.H.Y., 2021; Gualdani E., 2021; Shindo R., 2021). Известно, что формированию ГСД способствуют два основных механизма: инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия (ГИ), однако неуклонный рост заболеваемости ГСД требует дальнейшего изучения механизмов его

формирования, совершенствования стратегий прогнозирования, профилактики, диагностики и лечения (Айламазян Э.К., 2017; Капустин Р.В., Аржанова О.Н., 2017; Радзинский В.Е. и соавт., 2020; Lin J., 2021; Капустин Р.В. и соавт., 2021; Тезиков Ю.В., Липатов И.С. и соавт., 2022).

### **Степень научной разработанности темы.**

В 2017 году в рамках Всемирного Конгресса по акушерству и перинатологии ожирение и диабет были определены как «цунами» 21 века, способствующие росту заболеваемости ГСД и, возникающих на его фоне, акушерских осложнений (Айламазян Э.К., 2017; Радзинский В.Е. и соавт., 2020). В патогенетических механизмах ГСД преобладает системность и полиорганность патологических изменений в материнском организме: его манифестация сопровождается системным воспалением, эндотелиопатией, нарушениями в балансе про- и антикоагулянтного звеньев гемостаза (Епишкина-Минина А.А. и соавт., 2020; Капустин Р.В. и соавт., 2021; Покусаева В.Н., 2021).

Поддержание перфузионных процессов в плаценте зависит от степени выраженности и глубине инвазии трофобласта, обеспечивающей проникновение в спиральные артерии матки (Ульянина Е.В. и соавт., 2015; Погорелова Т.Н. и соавт., 2018). Для нормальной реализации этого процесса необходима оптимальная продукция сосудисто-эндотелиальных факторов (Башмакова Н.В., 2017; Капустин Р.В. с соавт., 2021). Кроме этого, в регуляции метаболических процессов и клеточного роста важную роль играют инсулиноподобные факторы роста первого и второго типов, а также транспортные белки, однако при ГСД отмечается значительное нарушение их баланса (Айламазян Э.К., 2017; Радзинский В.Е. и соавт., 2020).

При ГСД формируются выраженные нарушения гормональной функции плаценты в уже самые ранние сроки беременности, что является основой для формирования «плацентарной болезни» (Вахрушина А.С. и соавт., 2020; Кривенко А.С. и соавт., 2020; Watkins O.C., 2021), а сочетание эндотелиопатии и

нарушений гемостатических процессов, приводит к развитию гестационной тромбофилии (Макацария А.Д., 2017; Капустин Р.В. и соавт., 2021), которая усиливает патологические изменения во время плацентогенеза (Ходжаева З.С. и соавт., 2020). Множественные полиморфные патологические изменения при ГСД способствуют росту репродуктивных потерь (Башмакова Н.В. и соавт., 2019; Григорян О.Р. и соавт., 2021; Липатов И.С. и соавт., 2021; Плеханова М.А., 2021; Chu A.H.Y., 2021).

ГСД характеризуется также чрезмерной активностью симпатoadреналовой системы (Смирнова В.А., 2009; Палиева Н.В., 2017; Joy S. et al., 2012; Horvath B. et al., 2013), которая сопровождается повышением уровня нейрпептида Y (НП-Y) (Боташева Т.Л. и соавт., 2020; Палиева Н.В., 2017, 2021; Боташева Т.Л. и соавт., 2021) с последующим развитием вазоспастических и пролиферативных процессов в материнском организме (Радзинский В.Е. и соавт., 2020; Frank T.S. et al., 2015).

Традиционно при изучении гестационных проблем механизмы плодo-материнского взаимодействия принято рассматривать в рамках системного подхода, воплощенного в концепцию о функциональной системе «мать-плацента-плод» (ФСМПП) (Палиева Н.В., 2017; Хлопонина А.В., 2019; Радзинский В.Е., Боташева Т.Л. 2020). Согласно ее основным положениям с самых ранних этапов гестации отмечается формирование и последующая интеграция двух подсистем - «плод» и «мать», сообщение между которыми опосредовано каналами связи. Однако, в рамках данной концепции не учитывается важный, генетически детерминированный признак, свойственный подсистеме «плод» – половая принадлежность, влияние которого, в значительной степени определяет характер плодo-материнских отношений, специфики акушерских осложнений, в том числе и при ГСД (Хлопонина А.В.. 2019; Боташева Т.Л. и соавт., 2021).

Уже в 2014 году мужской пол плода (МПП) был признан фактором риска угрозы преждевременных родов (Di Renzo G.C. et al., 2007, 2017). МПП также чаще сопровождается большей частотой плацентарной дисфункции, что связывают с патологической инвазией трофобласта (Gonzalez T.L. et al., 2018). Для женского пола плода (ЖПП) характерна большая частота гестоза первой

половины, хотя тяжелые формы преэклампсии - для беременных МПП (Del Mar Melero-Montes, M. et al., 2000). Имеются единичные факты, указывающие на большую частоту ГСД у матерей мальчиков (ММ) (Хлопонина А.В., 2019; Sheiner E. и соавт., 2004), однако, несмотря на имеющиеся исследования, указывающими на эту взаимосвязь, закономерности формирования этого влияния остаются пока малоизученными.

**Цель исследования:** Разработка новых подходов к прогнозированию и профилактике акушерских осложнений, развивающихся на фоне гестационного сахарного диабета, путем изучения механизмов формирования плодово-материнских отношений в зависимости от половой принадлежности плода.

**Задачи исследования:**

1. Исследовать частоту возникновения гестационного сахарного диабета у беременных в зависимости от половой принадлежности вынашиваемого плода.
2. Выявить особенности углеводного обмена (сахарная кривая, гликированный гемоглобин), гормонального статуса (пролактин, плацентарный лактоген, прогестерон, эстриол, кортизол), адаптационного потенциала, эндотелиальных факторов (ангиотензин-II, эндотелин-1, СЭФРА-1, ЭФР, ФРП), про- и контринсулярных факторов (инсулиноподобный фактор роста-1; белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста-1; рецептор конечных продуктов гликозилирования и ретинол-связывающий белок-4), интерлейкинов (ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12) у беременных в зависимости от пола плода и характера течения гестации.
3. Изучить роль центральных и периферических асимметрий в механизмах формирования гестационного сахарного диабета и акушерских осложнений, развивающихся на его фоне: определить характер межполушарных асимметрий и плацентарной латерализации при физиологической беременности и

гестационном сахарном диабете в зависимости от половой принадлежности вынашиваемого плода.

4. Определить особенности сократительной активности правых и левых отделов матки, кровотока в сосудах маточно-плацентарного комплекса и параметров фетометрии при физиологической беременности и гестационном сахарном диабете с учетом половой принадлежности плода.

5. Установить особенности течения беременности, исходов родов и состояния новорождённых у пациенток с ГСД в зависимости от пола плода.

6. На основе полученных результатов разработать, внедрить и оценить клиническую и экономическую эффективность новых подходов к прогнозированию и профилактике акушерских осложнений, развивающихся на фоне ГСД, в зависимости от половой принадлежности плода.

#### **Научная новизна работы.**

На основании исследований механизмов формирования плодно-материнских отношений и особенностей течения беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом в зависимости от пола плода впервые:

- получены результаты о взаимосвязи между половой принадлежностью вынашиваемого плода, особенностями гестационной перестройки углеводного обмена и характером плодно-материнских взаимоотношений при физиологической беременности и гестационном сахарном диабете;

- доказано, что у ММ имеется более высокая частота ГСД и, развивающихся на его фоне, акушерских осложнений, в структуре которых преобладают преждевременные роды, плацентарная недостаточность и макросомия плода, тогда как при вынашивании плодов женского пола чаще выявляется анемия беременных, незрелая шейка матки, разрывы шейки матки и дискоординация родовой деятельности.

- установлено, что ГСД, а также формирующиеся на его фоне плацентарная недостаточность и преждевременные роды, значительно чаще развивается у ММ

при амбилатеральном расположении плаценты, обуславливающим активацию правого обмен-ассоциированного полушария головного мозга женщин;

- определено место и значение некоторых стресс-либерирующих и стероидных гормонов, про- и контринсулярных факторов, вазоактивных пептидов в механизмах формирования ГСД в зависимости от пола плода;

- доказано, что у беременных с ГСД, вынашивающих плодов мужского пола, в I триместре регистрируется изменение внутрисистемной интеграции между подсистемами стресс-либерирующих, стероидных и контринсулярных гормонов, отмечается увеличение продукции вазопрессорных факторов, на фоне которых потенцируются нарушения кровотока в сосудах маточно-плацентарного комплекса, что приводит к формированию плацентарной дисфункции;

- выявлены новые закономерности гестационного системогенеза и регуляторных механизмов при ГСД, основывающиеся на половой принадлежности вынашиваемого плода и стереоизомерии морфо-функциональных процессов в ФСМПП, а также предложены новые подходы к его прогнозированию и профилактике;

- на основании проведенных исследований предложена двухэтапная система профилактики ГСД, предусматривающая регулярное использование дозированных аэробных физических нагрузок средней мощности в течение 6 месяцев на прегравидарном этапе и латеральной гимнастики у матерей мальчиков в I-II триместрах беременности

### **Теоретическая и практическая значимость работы.**

Результаты проведенных исследований способствуют существенно расширению системных представлений о механизмах формирования ГСД и акушерских осложнений, возникающих на его фоне, в зависимости от пола плода.

Интегральный подход к изучению характера углеводного обмена, про- и контринсулярных факторов, вазоактивных пептидов и медиаторов, особенностей

гормонального и адаптационного статуса у женщин с физиологической беременностью и ГСД позволил обосновать эффективность индивидуального подхода к ведению гестации с учетом половой принадлежности плода.

Практическая значимость исследования заключается в разработке новых подходов к прогнозированию и профилактике ГСД и, развивающихся на его фоне, акушерских осложнений.

Результаты проведенных исследований расширяют представления о механизмах формирования нарушений углеводного обмена в зависимости от характера плодно-материнских отношений, модулируемых половой принадлежностью плода и стереоизомерией центропериферической интеграции в ФСМПП.

Полученные результаты могут быть использованы при выявлении группы риска по развитию ГСД и, возникающих на его фоне акушерских осложнений, а также в процессе проведения упреждающих профилактических мероприятий.

Материалы, полученные в результате проведенных исследований могут быть использованы в учебном процессе медицинских вузов при преподавании курсов акушерства и гинекологии, общей и репродуктивной физиологии, патофизиологии и эндокринологии.

### **Методология и методы исследования.**

Диссертационная работа выполнена на базе клинических и научных подразделений ФГБУ ВО «РостГМУ» Минздрава России. Текст информированного согласия и протокол исследования соответствуют биоэтическим принципам, предъявляемым Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964 г., дополнения – 1975, 1983, 1989, 2000 гг.).

Исследование включало в себя ретроспективный и проспективный подходы при формировании клинических групп. Для изучения частоты возникновения ГСД и акушерских осложнений, развивающихся на его фоне, ретроспективно из

3780 историй первородящих женщин с одноплодной беременностью, проходивших обследование в период с 2018 по 2021 гг., путем рандомизации с использованием программы EXCEL пакета MS OFFICE (функция «Случмежду») были отобраны 2048 пациентки (1114 – беременные с плодами мужского пола и 943 – беременные с плодами женского пола), они составили «0» группу.

В рамках проспективного фрагмента исследования для изучения лабораторных и функциональных показателей при помощи критериев включения и исключения из пациенток амбулаторно-поликлинического отделения НИИАП были отобраны 642 женщины в возрастном диапазоне от 18 до 28 лет со спонтанно наступившей первой одноплодной беременностью, которые вошли в I и II клинические группы. I клиническую группу составили 328 пациентки с ГСД: из них 152 - ММ (Ia группа) и 176 – МД (Iб группа). Во II клиническую (контрольную) группу вошли 314 женщины с физиологической беременностью (ФБ): из них 158 - ММ (IIa группа) и 156 - МД (IIб группа).

На этапе разработки способа профилактики ГСД в исследование были включены женщины, проходившие традиционную прегравидарную подготовку и не имевшие регулярных физических нагрузок в течение ближайшего года до планируемой беременности (3-группа, n=23); женщины, имевшие умеренные физические нагрузки средней мощности по предлагаемой методике только на прегравидарном этапе (4-группа, n=21); гестационная группа, включавшая в себя беременных, использовавших латеральные гимнастики в I-II триместрах (5-группа, n=29) и группа, в которую вошли женщины, проходившие физическую подготовку как на прегравидарном этапе, так и латеральную гимнастику в I-II триместрах беременности (6-группа, n=34). Сформированные клинические группы пациенток были сопоставимы по возрасту, гинекологическому статусу, экстрагенитальной патологии и планировали первую беременность.

Критериями включения в I клиническую группу явились:

первая одноплодная спонтанная беременность; любая гипергликемия, выявленная на основании показателей глюкозы венозной крови натощак ( $\geq 5,1$  ммоль/литр и  $\leq 7,0$  ммоль/л), впервые обнаруженная в I триместре; ИМТ - 23-28.

Критериями включения во II клиническую группу явились:

первая одноплодная спонтанная беременность; отсутствие акушерских осложнений на основании клинических, гормональных, биохимических, ультразвуковых и доплерометрических исследований; правый поведенческий профиль асимметрий; ИМТ - 23-28.

К критериям исключения были отнесены: сахарный диабет 1-го и 2 типа; повторные беременности и роды; любые виды инсулинотерапии, врожденные пороки развития и хромосомные аномалии у плода; программы вспомогательных репродуктивных технологий; декомпенсированные формы экстрагенитальной патологии; врожденные пороки развития у женщин; ожирение, имевшееся до наступления беременности, отказ женщины от участия в исследовании; левый поведенческий профиль асимметрий.

#### ***Основные этапы исследования.***

На первом этапе проводили сравнительную клиническую характеристику пациенток с ФБ и ГСД (анализировали возрастные параметры, характер менструальной функции, структуру гинекологических и экстрагенитальных заболеваний).

На втором этапе оценивали частоту встречаемости ГСД у матерей мальчиков и матерей девочек, а также определяли показатели глюкозы венозной крови натощак (ГКН) в 11-13 и 28-30 недель.

На третьем этапе осуществляли определение уровней гормонов, про-, контринсулярных, вазоактивных, и эндометриальных факторов, некоторых факторов роста и цитокинового баланса у беременных I и II клинических групп в 11-13, 20-22 и 30-32 недели гестации.

На четвертом этапе исследования проводилось изучение функциональных особенностей маточно-плацентарно-плодового комплекса: оценка показателей фетометрии и показателей кровотока в правой и левой маточных, пуповинной и средней мозговой артериях плода, выявление функциональной активности правых и левых отделов матки, адаптационного ресурса материнского организма и

функциональной межполушарной асимметрии (ФМА) головного мозга беременных I и II клинических групп с учетом половой принадлежности плода.

Беременные I клинической группы с ГСД, проходившие обследования на лабораторном и функционально-диагностическом (первом – четвертом) этапах не имели тяжелой акушерской патологии.

Пятый этап предусматривал изучение характера течения гестационного периода и исходов родов, течения послеродового периода и состояния новорожденных в зависимости от пола плода на основании ретроспективного анализа 2048 историй болезни беременных с гестационным сахарным диабетом («0» группа).

На шестом этапе осуществлялась разработка способа профилактики ГСД и, возникающих на его фоне, акушерских осложнений при помощи дозированных физических нагрузок средней мощности, используемых в течение 6 месяцев на прегравидарном этапе и латеральной гимнастики - в I триместре беременности.

Количественные характеристики и структура проведенных исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Виды, количество обследованных и число исследований

Вид исследования	Количество обследованных	Число исследований
Сбор анамнеза	642	642
Ультразвуковая фетометрия	642	1926
Ультразвуковая доплерометрия	642	1284
Механогистерография	642	1284
Наружная кардиотокография	642	642
Определение адаптационного потенциала (индекс Р.М. Баевского и А.П. Берсеновой)	642	642
Электроэнцефалограмма	642	642
Показатели углеводного обмена	642	9630
Гормональное исследование	642	13482
Биохимические исследования	642	6720
Итого	642	38178

Все беременные проходили обследование, включавшее в себя общеклинические методы (общий осмотр, контроль веса, измерение величины окружности живота и высоты стояния дна матки по общепринятому протоколу, наружное акушерское и бимануальное исследования).

Обследование новорожденных предусматривало оценку состояния ребенка при рождении с учетом особенностей соматического, дыхательного и неврологического статуса по шкале Апгар. При наличии недоношенности оценка дыхательной функции проводилась по шкале Сильвермана.

Для оценки состояния морфо-функционального состояния маточно-плацентарного комплекса были использованы ультразвуковое и доплерометрическое исследование («Siemens Sonoline G 50» (Германия), 3,5 МГц, с цветным доплеровским картированием (регистрационное удостоверение ФС № 2009/1686)); кардиотоко- и механогистерография с применением двух кардиотокографов «Сономед-200» (Россия, по реестру центра сертификации медицинских изделий ВНИИМП ТУ №9442-042-31322051-2006).

Изучение адаптационного статуса женщин проводили при помощи индекса функциональных изменений (ИФИ) по А.П. Берсеновой. Латеральный поведенческий профиль асимметрий определяли с помощью теста Аннет (Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А., 1988) (Приложение 6).

Для оценки функционального состояния головного мозга у беременных проводили электроэнцефалографию (программно-аппаратный комплекс ЭЭГА-21/26 «Энцефалан 131-03» (Россия, г. Таганрог). Регистрация ЭЭГ осуществлялась в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами в течение 15 минут в полосе частот 0,1-30 Гц и частотой дискретизации аналоговых сигналов 160 Гц по каждому из 14 каналов.

Изучение особенностей углеводного обмена предусматривало определение базальных уровней глюкозы в плазме венозной крови натощак (фотометрический метод, набор «Глюкоза», Biosystems, Испания) и гликированного гемоглобина (ИФА, «DRG Insulin ELISA EIA-2935», Германия).

Оценка уровней гормонов про-, контринсулярных, вазоактивных и эндометриальных факторов проводилась при помощи метода ИФА: определяли уровень эндотелина-1; ангиотензина II; сосудисто-эндотелиального фактора роста-A (СЭФР-A); фактора роста плаценты (ФРП); фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ); эпидермального фактора роста (ЭФР); инсулиноподобного фактора роста-1; белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста-1; рецептор конечных продуктов гликозилирования (RAGE); ретинол-связывающий белок (RBP4); нейропептид Y (NPY) (нг/мл); уровень пролактина (нг/мл); кортизол; АКТГ; прогестерон; свободный эстриол; плацентарный лактоген; содержание ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-12. Обсчет результатов проводился на фотометре TECAN SUNRISE (Австрия). Уровень мелатонина определяли экскреции с мочой 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT). Количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, концентрация гемоглобина (Hb), гематокрит (Ht), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определяли с помощью автоматического гематологического анализатора «CellacF» МЕК – 8222 J/K – Япония. Оценка показателей свертывающей системы крови – активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, международное нормализованное отношение, растворимые фибринмономерные комплексы проводилась наборами фирмы «Siemens» на автоматизированном коагулометре «Sysmex» СА-1500. Инсулинорезистентность устанавливалась по индексу предложенному Matthews D.R. et al. (1985) - гомеостатическая модель для оценки резистентности к инсулину (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – НОМА-IR;.

При проведении исследований соблюдались условия кратности, последовательности и времени их проведения. Забор проб крови у беременных осуществлялся до проведения лечебных мероприятий.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Половая принадлежность вынашиваемого плода в рамках функциональной системы «мать-плацента-плод» обуславливает значимые отличия в характере плодово-материнских отношений в динамике гестации: при вынашивании плодов мужского пола чаще возникают обмен-ассоциированные нарушения функциональных процессов в организме беременных с более высокой частотой развития гестационного сахарного диабета, который чаще осложняется плацентарной недостаточностью и преждевременными родами, тогда как при вынашивании плодов женского пола у матерей с ГСД чаще выявляется анемия беременных.

2. В случае мужского пола плода значимо чаще возникает дисфункция периферических регуляторных подсистем материнского организма (про- и контринсулярных факторов, вазоактивных пептидов, гормональных подсистем, адаптационного статуса), способствующая формированию инсулинрезистентности, ГСД и плацентарной недостаточности.

3. У беременных с ГСД, вынашивающих плоды мужского пола, преобладает амбилатеральное расположение плаценты, обуславливающее активацию контрлатерального правого обмен-ассоциированного полушария головного мозга, что сопровождается нарушением гомеостатического равновесия в материнском организме с усилением анаболических и вазопрессорных процессов, формированием симметрии функциональных процессов в матке, повышением уровня генерализованной маточной активности и развитием преждевременных родов.

4. Использование умеренных физических нагрузок средней мощности у женщин в рамках программы прегравидарной подготовки, а также латеральной гимнастики в I-II триместрах у беременных с мужским полом плода являются дополнительным безопасным и эффективным способом профилактики гестационного сахарного диабета и, развивающихся на его фоне, акушерских осложнений за счет усиления правоориентированных центрально-периферических

связей, нормализации функции гормональных подсистем, метаболических процессов, а также повышения стресс-устойчивости женского организма.

### **Степень достоверности и апробации результатов работы.**

При обработке данных оценивались значения медианы и интерквартильного размаха (25%, 75%); статистическая значимость результатов рассчитывалась при доверительной вероятности 95%; для сравнения межгрупповых различий использовался непараметрический критерий Манна-Уитни (при уровне значимости 0,05), для сравнения трех зависимых групп при отсутствии нормального распределения применялся непараметрический метод Фридмана. Для выявленных статистически значимых различий проводится апостериорный анализ с помощью критерия Вилкоксона с поправкой Бонферрони; степень выраженности связей между изучаемыми факторами определяли при помощи непараметрического корреляционного анализа по Спирмену (рассматривались коэффициенты корреляции при уровне значимости 0,05); для определения иерархии значимости изучаемых признаков использовался многофакторный анализ «Деревья решений». Сравнивались относительные показатели (частоты, доли, проценты) между группами с помощью критерия хи-квадрат или точный критерий Фишера. Статистическая обработка данных велась с использованием пакетов прикладных программ Statistica версии 10.01, EXCEL 2010, IBM SPSS 24.0.

Основные положения диссертационной работы обсуждены и доложены на 14-м общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии – контраверсии» (2020, г. Сочи); на XXI Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (2020, Московская область, г. Красногорск); на заседании координационного совета ФГБОУ ВО (2022, Ростов-на-Дону).

***Личный вклад автора.*** Участие автора в сборе первичного материала – более 90%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы –

100%. Все научные положения, представленные в диссертационном исследовании, получены автором лично. Автором самостоятельно проведен отбор пациенток для исследования, их тестирование, клиническое, инструментальное и лабораторное обследование беременных. Лично диссертантом проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, сформулированы цель, задачи, этапы и методы исследования, определены научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, а также самостоятельно осуществлено математико-статистическое обоснование обобщенного материала.

***Внедрение результатов исследования.*** Основные результаты проведенных исследований используются в работе амбулаторно-консультативного отделения, отделения патологии беременных и учебного центра послевузовского профессионального образования ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России, в процессе обучения врачей ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России на кафедрах акушерства и гинекологии, нормальной физиологии, в лечебном процессе МБУЗ «ГБ №1 им. Н.А. Семашко города Ростова-на-Дону», МБУЗ «ЦГБ» г. Батайска РО, МБУЗ «Родильный дом № 5» г. Ростова-на-Дону.

***Публикации.*** Основные результаты диссертации изложены в 8 научных работах, из них 4 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ, получен 1 патент на изобретение.

***Объем и структура работы.*** Материалы диссертационной работы изложены на 192 страницах машинописного текста, включает основные главы: введение, обзор литературы, пять глав результатов собственных исследований с их обсуждением, заключение, выводы, практические рекомендации, список используемой литературы, приложения. В диссертации содержатся 32 таблицы и

12 рисунков. Список библиографических ссылок включает 451 источник: 277 - отечественных и 174 иностранных автора.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Основные аспекты метаболической перестройки при физиологической беременности, как предикторы гестационного сахарного диабета

С наступлением беременности и с увеличением гестационного срока в женском организме развиваются функциональные изменения, по своей сути, являющиеся физиологическим «метаболическим синдромом», для которого характерна выраженная перестройка метаболических процессов [9, 158, 235, 234, 163, 225, 240, 234, 8, 27, 35, 227, 266, 322, 413, 349, 310, 356, 148]. Эти преобразования обмена имеют адаптационную направленность, необходимы для адекватного роста и развития плода и осуществляются за счет увеличения секреторной активности гормональной системы в виде нарастания продукции пролактина, эстрогенов, прогестерона, меланоцитостимулирующего гормона, гормонов коры надпочечников и т.д. [106, 207, 43, 8, 203, 105, 227, 311, 331, 439, 364, 365, 282, 288, 438, 395, 436].

Помимо эндокринных органов материнского организма источником гуморальных и метаболических факторов является плацента. Она также является анатомической структурой, выполняющей транспортную функцию: через плаценту глюкоза переносится за счет процесса диффузии посредством градиента концентрации. Отмечается усиление утилизации глюкозы, начиная с ранних сроков беременности, а также повышения синтеза липидов в материнском организме [268, 25, 35, 37, 120, 1, 373]. При сравнении уровня гликемии у женщин до и во время гестации, отмечается более низкие его показатели [69, 8, 190, 191, 372, 415].

По мере приближения III триместра на фоне усиления гормонпродуцирующей функции плаценты начинает преобладать инсулинрезистентность и, одновременно, снижается супрессивное влияние

инсулина на глюконеогенез. Эти изменения обуславливают формирование постпрандиальной гликемии, которая в норме через 1 час после приема пищи не должна быть выше 7,7 ммоль/л. Формирование ИР наиболее выражено в III триместре гестации. Физиологическая компенсация ИР осуществляется за счет усиления инсулинопродукции [124, 180-182, 128, 126, 127, 117, 35, 1, 352, 373, 395, 146]. Однако к родам, несмотря на ИР, могут возникать гипогликемические состояния из-за постепенного снижения гормонпродуцирующей функции плаценты [126, 127, 254, 1, 395].

В случае избыточной гипергликемии наступает увеличение транспорта глюкозы через плаценту, обуславливающее гиперплазию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы плода с последующей гиперинсулинемией и развития у него макросомии [74, 152, 445, 373, 349, 435].

В течение первого и второго триместров отмечается также перестройка жирового обмена, характеризующаяся гиперлипидемией, особенно выраженная у женщин с повышенным индексом массы тела [82, 83, 248, 172, 190, 304, 360, 303, 356]. В третьем триместре начинают усиливаться процессы липолиза, а также мобилизация жировых запасов, имеющих в депо. В этих процессах активное участие принимают адипонектин, лептин и висфатин, группа белков, синтезирующихся в адипоцитах и обеспечивающих гомеостаз в жировой ткани [231, 145, 119, 190, 1, 356]. При этом установлено, что только адипонектин обеспечивает повышение чувствительности рецепторов к инсулину и снижает синтез глюкозы в печени [218, 114, 440, 299, 445]. Показано, что его уровень в третьем триместре снижается, что способствует усилению ИР.

## **1.2 Современные представления об этиопатогенезе гестационного сахарного диабета**

Проблеме метаболомной болезни, к которой в настоящее время относится ГСД, принадлежит одно из ведущих мест в классификаторах ВОЗ [104, 105, 35,

227]. Несмотря на серьезность осложнений, которые несет ГСД для материнского и плодового организмов, а также для здоровья детей в дальнейшем, история изучения данной проблемы насчитывает менее века. Первые упоминания о ГСД датируются 1923 годом, когда впервые Н. Vennewitz в Берлине был описан случай гестационной гипергликемии (закончившийся смертью матери и плода) и определен им как осложнение беременности [227].

В 1997 году экспертным комитетом по диагностике и классификации СД (ECDCDM, США), была утверждена другая классификация нарушений углеводного обмена. ГСД был выделен как самостоятельное заболевание в связи с крайне неблагоприятным влиянием на течение беременности [259, 105, 35, 147]. Также было доказано, что ГСД является фактором риска формирования сахарного диабета 2 типа в дальнейшей жизни женщины.

ГСД относится к заболеваниям, которые проявляются в виде гипергликемии, обнаруженной впервые во время гестации. Из всех случаев беременностей, сопровождающихся сахарным диабетом, ГСД обнаруживается у 90 % случаев [8, 190]. В отличие от сахарного диабета 2 типа (СД 2) или манифестного СД ему не предшествуют следующие предикторы: ожирение (ИМТ  $>25\text{г/м}^2$ ); СД у родственников (первая степень родства, кардио-васкулярные заболевания, артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия в анамнезе, уровень ЛПВП  $<35\text{мг/л}$ , инсулинрезистентность до беременности, гликированный гемоглобин  $>5,7\%$ , низкая физическая активность и т.д.

При анализе частоты ГСД отмечается его значительный прирост в динамике последних 20 лет во всех странах мира с 3-4% до 8-22% [68, 190, 310, 145, 146]. Большинство последователей связывают рост ГСД с ростом ожирения во всех возрастных группах женщин, со значительным снижением двигательной нагрузки и неправильным питанием, а также отягощенным по сахарному диабету анамнезу.

Согласно результатам многочисленных исследований имеется значительная близость генетических механизмов формирования ГСД с другими формами сахарного диабета. Так установлено, что в течение 12 лет после родов у женщин с ГСД в 20,3 % случаев обнаруживается СД-2 типа и у 14,7 % – СД-1 типа [112, 107,

108, 384, 359, 327]. Кроме этого, у женщин, перенесших ГСД, в 7,4 раза чаще развивается СД-2 на последующих этапах онтогенеза. Несмотря на сходство ГСД и СД-2, генетическая общность этих двух заболеваний отмечается только по трем генам TCF7L2 (транскрипционный фактор 7), KCNQ (ген калиевых каналов) и CDKAL1 (ген циклинзависимой киназы).

Формирование ГСД сопровождается нарушением функционирования множества регуляторных подсистем: нейровегетативной, гормональной, сосудистой, эндотелиальной и т.д. [186, 82, 187, 83, 240, 27, 144, 120, 391, 360], на фоне которой отмечается повышенная активация нейрогуморальных структур гипоталамо-гипофизарной зоны мозга. Развитию нарушений углеводного обмена способствует также выраженная гормонпродуцирующая функция синцитиотрофобласта, децидуальных структур и плаценты, которые обладают выраженной гормонпродуцирующей функцией [134, 395]. Одной из ведущих функций этих структур является синтез контринсулярных гормонов, что приводит к инсулинрезистентности [257, 444, 426, 352, 373, 449, 395].

К числу наиболее эффективных контринсулярных гормонов причисляют глюкокортикоиды, особенно кортизол, уровень которого возрастает многократно, не только за счет продукции в материнских надпочечниках, но и за счет вышеупомянутых гормонпродуцирующих внеэмбриональных тканей. Одним из проявлений контринсулярной направленности глюкокортикоидов являются тормозные эффекты при утилизации глюкозы в тканях, а также блокирование инсулиновых рецепторов, увеличение глюконеогенеза и влияние на жировой обмен. На этом фоне в крови женщин увеличивается уровень инсулина, холестерина, жиров, а также значительно повышается аппетит, меняя пищевое поведение женщин. В связи с этим высока вероятность формирования висцерального ожирения и инсулинрезистентности [268, 156, 407, 352, 373, 306, 395, 409].

Фактором риска ГСД также являются прегестационное ожирение и избыточная масса тела. Между тем, окончательно не установлены границы оптимальных цифр прибавки веса за гестационный период. Отсутствует

доказательная стратификация данных с учетом догестационного состояния углеводного и жирового видов обмена и критерии степени выраженности ожирения. Такие понятия как «избыточная» или «недостаточная» прибавка массы тела представляются на сегодняшний день неопределенными и дискуссионными. Большинство врачей акушеров-гинекологов принимают за нормативный показатель 9-12 кг, утвержденный Национальным руководством [261, 190, 191, 1, 372], а пересмотренные нормы увеличения массы тела у беременных (ИОМ, 2009) не подтверждают развитие инсулинрезистентности [152, 219, 356, 372].

Некоторые научные факты свидетельствуют о том, что патология углеводного и жирового видов обмена, а также инсулинрезистентность и ГСД высоковероятно возникают только как следствие чрезмерной прибавки массы тела [248, 217, 218, 216, 261, 215, 190, 409, 436]. Помимо общей прибавки массы тела за весь гестационный срок, большую роль в формировании ГСД имеет её значения в различных триместрах беременности: если женщина вступила в гестацию с нормативными показателями веса, то в I триместре прибавка не должна превышать 0,5-2,0 кг, во II – не более 300-370 г в неделю, в III – 300-350 г в неделю [190, 27].

Наиболее показательным в отношении риска ГСД является избыточная прибавка массы за II триместр (более 7 кг) [268, 292, 409, 450]. Вероятность развития ГСД у таких женщин увеличивается в 2,3 раза, а также преэклампсии и гипертензивного синдрома [248, 268, 443]. В случае прибавки более 10 кг в I и II триместрах ГСД развивается в 99,9 % случаев [1].

При наличии прегестационного существования избыточной массы тела или наличия ожирения вероятность развития ГСД становится выше в 3,18 раза, преэклампсии – в 2,36 раза, кесарева сечения – в 3 раза (по сравнению с пациентками с нормальным весом до беременности). Следует подчеркнуть, что избыточная масса тела повышает вероятность развития ожирения и после родов [98, 415].

Еще одним важным патогенетическим механизмом при ГСД является высокий симпатикотонус, способствующее выраженному вагоспазму, которому в

норме противостоят два тесно связанных между собой механизма: ангиодилатация и неоангиогенез и которые претерпевают значительные изменения [112, 361, 315, 372, 147, 148]. За счет повреждения сосудистой интимы глюкозой ГСД характеризуется формированием патологических изменений в сердечно-сосудистой системе.

Кроме уже обозначенных патогенетических механизмов, опосредующих формирование ГСД, особое значение имеют изменения в свертывающей системе крови. Известно, что механизмы гемостаза при беременности включают в себя взаимодействие сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного и фибринолитического звеньев гемостаза, которые ориентированы на снижение кровопотери в родах [102, 375, 356]. К концу II триместра отмечается активация прокоагуляционной и, одновременно, снижение антикоагуляционной активности. При ГСД развиваются значительные нарушения именно в коагуляционном звене гемостаза, которые способствуют ухудшению имплантационных процессов и формированию дисфункции при плацентогенезе [105, 363, 334, 436]. Кроме этого, отмечается повышение агрегационных процессов, которые в совокупности с вазоспазмом способствуют развитию нарушений кровообращения за счет образования тромбов. В результате этого повышается вероятность развития патологии плаценты, преэклампсии, задержки роста и антенатальной гибели плода [155, 103, 432, 433, 417, 306, 342, 385, 387, 415, 450, 146, 147].

В условиях гипергликемии на фоне увеличения проницаемости сосудистой стенки отмечается активизация процесса экстравазации белков тканей, способствующая усилению тканевого отека.

Повреждению эндотелия сосудов способствует гликозилирование протеинов, которое инициирует целую серию аверсивных процессов в сосудистой стенке, заключающиеся в активации сосудисто-эндотелиальных факторов и цитокинов.

### **1.3 Система ангиогенных факторов и цитокинов в обеспечении плодоматеринских отношений в норме и при нарушении углеводного обмена**

Функционирование сосудов МППК невозможно без модулирующей роли системы СЭФР и интерлейкинов. Наибольшее значение для гестационных процессов имеют эндотелин-1, СЭФР-1, фактор роста плаценты (PlGF) и ФНО- $\alpha$ . Помимо этих факторов важную роль в росте сосудов выполняет парциальное давление кислорода  $pO_2$  в межворсинчатом пространстве, которое в 7÷8 недель гестации – менее 20 мм рт.ст., затем с 12 недель отмечается его прирост до 50-60 мм рт.ст., а затем постепенно снижается финальным этапам беременности  $pO_2$  до 45 мм рт.ст. [300]. Доказано, что на фоне снижения  $pO_2$  в межворсинчатом пространстве запускаются процессы пролиферации в клетках трофобласта, а также продукция белков-интегринов и синтез фибронектина. Таким образом, гипоксия в межворсинчатом пространстве выполняет роль триггера роста трофобласта, индуцируя митотические процессы в нём [397].

Степень выраженности митотических процессов в трофобласте интегрирована с HIF-1 фактором, активируемым гипоксией, а также TGF- $\beta$ 1 фактором (трансформирующим фактором роста  $\beta$ 1), который обеспечивает дифференцировку клеток в межворсинчатом пространстве. Продукция этих факторов снижается к концу эмбрионального периода. [130, 131, 280, 148]. Так, большое значение в процессах имплантации и плацентации имеет эпидермальный фактор роста (ЭФР). Его продукция наблюдается в эндометрии, молочной железе и других тканях материнского организма. Стимулирующим воздействием на ангиогенез и митотические процессы обладает фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A) и плацентарный фактор роста (PlGF) [278, 332, 416]. С увеличением гестационного срока отмечается повышение уровня VEGF-A, которое опосредовано его синтезом в железистом эпителии, плодовых и материнских макрофагов, цитотрофобласта и клетках стромы. Данный фактор участвует в процессах ангиогенеза не только во время беременности, но и постнатальном

периоде [420]. PLGF продуцируется клетками трофобласта плацентарной ткани, легких, а также щитовидной железы, отвечает за активацию, пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток [307]. Имеется исследование о наличии данного фактора в амниотических водах. В динамике физиологической беременности его уровень постепенно нарастает [427, 413], тогда как при ГСД наблюдается значительное снижение PLGF [424, 367, 425, 413].

Обнаруженный в 2005 году фактор некроза опухоли (Straszewski-Chavez, S. L. et al., 2005) [423], которому приписывают активирующее влияние на процессы апоптоза, на начальных этапах гестации в содружестве с ТФР- $\beta$  и СЭФР-1 также способствует вазоспазму и, как следствие, снижению интенсивности кровотока в плацентарных сосудах [348].

Еще одним важным представителем семейства сосудисто-эндотелиальных факторов является гликоделин. Известно, что гликоделин является белком, синтезируемым эндометрием и железами децидуального эпителия, функцией которого является транспортировка низкомолекулярных эндогенных лигандов, являющихся метаболитами арахидоновой кислоты, типа стероидов, тромбоксанов и простагландинов [351], однако, основная функциональная направленность гликоделина окончательно не установлена [256]. На основании иммуногистохимических исследований было показано, что продукция гликоделина в эндометрии инициируется в процессе nidации бластоцисты, а также на протяжении первого триместра гестации. Поскольку известно, что гликоделин оказывает местное иммуносупрессивное действие, принято считать, что он обладает фетопротекторным эффектом от неблагоприятных аверсивных воздействий иммунитета материнского организма, формируя, таким образом, оптимальные условия для процессов имплантации [291, 317]. Помимо фетопротекторных свойств гликоделин выполняет транспортную роль по отношению к гидрофобным веществам [284]. С приближением срока родов выявлено постепенное снижение влияния гликоделина [431].

В условиях гликозилирования протеинов инициируется повышение синтеза провоспалительных цитокинов и сосудисто-эндотелиальных факторов

обладающих вазопрессорным эффектом (например: эндотелин-1, который не синтезируется в эндотелии в норме) [71, 16, 325, 434, 373]. Эндотелин-1 (ЭТ-1), это пептид, участвующий в формировании артериальной гипертензии за счет вазоспастической направленности наряду активацией процессов свертывания [99]. Известны два основных физиологических подъёма уровня эндотелина в крови матери (к 16 и 28 неделям гестации). Таким образом, повышенная продукция эндотелина является условием для формирования генерализованного вазоспазма, гипоксии в тканях, на фоне которого утрируются эффекты дисфункции эндотелия, что лежит в основе развития патологии плаценты, эклампсии и других акушерских осложнений. Помимо эндотелина вазомоторный эффект и соответственно регуляторный эффект в отношении интенсивности кровотока в сосудах матки и плаценты оказывают RAGE (рецептор конечных продуктов гликозилирования), а также АМГФ (альфа-2-микроглобулин фертильности, PP14), а также инсулиноподобный фактор роста и т.д.

RAGE – это трансмембранный I типа, который является одним из иммуноглобулинов. Он потенцирует формирование комплексов с конечными продуктами гликозилирования (AGE), формирующихся в процессе окисления белков и липидов. Помимо беременности RAGE фактор проявляет свою функциональную активность в процессах старения, а также в механизмах формирования ГСД. [39, 241, 240, 297, 298, 401, 376]. Помимо перечисленных факторов, обнаружена целая группа эндотелинов, оказывающих стимулирующее действие на миометрий и синтез простагландинов [396, 294]. Их продукция происходит в миометрии, плаценте и децидуальной оболочке. На их индукцию оказывают влияние интерлейкины, в частности – интерлейкин- 1 (IL-1) [294].

Основное патогенетическое значение системы сосудисто-эндотелиальных факторов при ГСД заключается в опосредовании процессов эндотелиальной дисфункции (ЭД), на которой базируются гипертензивные нарушения при беременности. Ещё на самых ранних этапах гестационного процесса вследствие патологии инвазии трофобласта в спиральные артерии отмечается значительное снижение перфузионных процессов в плаценте, что является основным

механизмом формирования ЭД. Другим патогенетическим звеном является активация синтеза вазоактивных факторов на фоне оксидативного стресса. Третье звено патогенеза заключается в экспрессии молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина). Им принадлежит ведущая роль к «привлечению» лейкоцитов к очагам воспаления и к эндотелию сосудов [138]. Наиболее высокие уровни молекул адгезии обнаружены у беременных с ГСД.

Еще одно семейство факторов, активно участвующих в гестационной перестройке и имеющих непосредственное отношение к патогенезу ГСД - цитокины. Это класс биологически-активных мессенджеров белковой природы, основная функция которых направлена на модуляцию иммунного ответа, процессы межклеточной интеграции и поддержание гомеостаза в организме беременных [308]. В 1979 году данная группа полипептидов была названа интерлейкинами, в связи с их медиаторной функцией по взаимодействию между лейкоцитами, а затем в связи с иммунотропной направленностью, закрепился все же термин «цитокины». Этой группе биологических пептидов присущи взаимодействия по типу «сети» [258, 241, 212, 213, 210]. Максимальная продукция цитокинов во время беременности осуществляется в плацентарной ткани. Одной из основных их функций является повышение устойчивости к антигенам фетоплацентарного комплекса: цитокины ФНО- $\alpha$ , интерлейкин-10, интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-6, принимающие участие в противовоспалительном ответе и продуцирующиеся лимфоцитами, фибропластами и мононуклеарными клетками [174, 330].

От некоторых цитокинов зависит пролиферация гладких миоцитов, стенки сосудов и фибробластов: это инсулиноподобный фактор роста – 1 (ИФР-1), трансформирующий фактор роста  $\beta$ -1 (ТФР  $\beta$ -1), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и фактор роста фибробластов (ФРФ)). Эти факторы способствуют также образованию коллагена, что определяет развитие фиброза стенки сосудов. Поэтому данная группа факторов опосредовано может участвовать в патогенезе преэклампсии и артериальной гипертензии [97, 154, 311, 388].

Доказано, что инсулиноподобные факторы роста (ИФР-1 и ИФР-2) выполняют пролиферативную функцию, участвуют в контроле клеточного цикла и апоптоза. Продукция ИФР регулируется гормонами (в частности СТГ, минералокортикоидами, глюкокортикоидами, половыми гормонами и инсулином). Установлено, что инсулин и эстрогены увеличивают синтез ИФР-1 в печеночной ткани, тогда как кортизол его снижает [84, 283]. Модуляторная направленность функции интерлейкинов ярко проявляется у интерлейкинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6: для ИЛ-1 более характерна тормозная функция, тогда как для ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 более характерны стимуляционные эффекты по отношению к транспорту аминокислот. Такие модулирующие эффекты способствуют изменению иммунных процессов в плацентарной ткани [425, 354, 434]. Именно поэтому изменения характера активности провоспалительных цитокинов играет ведущую роль в развитии дисфункциональных процессов в плаценте и при ГСД отмечается значительное увеличение их продукции [40, 32, 246, 273, 14, 33, 247, 31, 183].

#### **1.4 Современные подходы к диагностике гестационного сахарного диабета.**

##### **Основные виды акушерских осложнений**

Согласно анализу исследований, проведенных ведущими международными медицинскими организациями, на сегодняшний день разработаны различные варианты диагностики ГСД. Их многочисленность связана с тем, что различные диабетические и акушерские ассоциации во многих странах мира используют клинические протоколы, содержащие предельные значения гликемии для скрининга и диагностики ГСД, значительно отличающиеся между собой, что на протяжении длительного времени создавало неопределенность для практикующих врачей [227, 56, 63]. Многие из протоколов скрининга были

разработаны на основе данных с низким уровнем доказательности и были предвзятыми с экономических позиций.

В связи с этим необходимо коснуться исторической последовательности подходов к диагностике ГСД. Термин «Гестационный сахарный диабет» впервые был сформулирован в конце шестидесятых годов [29, 227]. Следует отметить, что, начиная с этого периода, критерии диагностики ГСД постоянно совершенствовались и только в 2008 году были предложены новые критерии его диагностики для обсуждения в мире, которые основывались на данных исследования международной ассоциации Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO). После обсуждения в 2010-2011 годах эти критерии диагностики ГСД были приняты к использованию в Израиле, США, Германии, Японии и других странах, в 2013 году – в России.

Согласно этим критериям, при постановке диагноза определение уровня глюкозы необходимо осуществлять только в венозной плазме крови матери в две фазы (в 6-7 недель в момент первого обращения пациенток - первая фаза - определяют уровень глюкозы в венозной плазме натощак (ГПН) (обязательный тест) и уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) (дополнительный тест). Для установки диагноза «ГСД» референсные значения составляют  $\geq 5,1$  ммоль/литр и  $\leq 7,0$  ммоль/литр. Вторая фаза диагностики наступает в 24-28 недель гестации и добавляется проба на толерантность к глюкозе (ПТГ): ГПН натощак  $\geq 5,1$  ммоль/литр, через час после нагрузки – показатели глюкозы более 10,0 ммоль/литр, через два часа после нагрузки – более 8,5 ммоль/литр. Дополнительными показаниями для определения ГПН, ПТГ и гемоглобина являются наличие ультразвуковых признаков диабетической фетопатии, макросомии плода, многоводия. Согласно данным HAPO, повышение уровня гемоглобина (более 5,6 %) необходимо для обоснования инсулинотерапии. Согласно заключению HAPO повышение уровня гемоглобина (более 5,6 %) высоко статистически значимо коррелирует с увеличением частоты оперативного родоразрешения, преждевременных родов и повышенной массой тела

новорожденных. Определение уровня гемоглобина и ПТГ рекомендуется обязательно осуществлять в послеродовом периоде у всех женщин с ГСД.

Подходы к частоте измерения уровня глюкозы у беременных окончательно не сформулированы, не существует контролируемых рандомизированных исследований, на основании которых можно было бы озвучить рекомендуемые показатели [227, 56, 58]. Однозначного мнения по этому вопросу нет и в NICE (Национальных методических рекомендациях) [432]. Согласно мнению АДА, рекомендуется до- и постпрандиальный мониторинг уровня глюкозы крови [309]. По данным FIGO, контроль гликемии необходимо проводить 3-4 раза в день (утром натощак через 8 ч. ночного голода и 2-3 раза в день через 1-2 часа после приема пищи). Известно также, что для ГСД, осложненного диабетической фетопатией, более характерны постпрандиальные подъёмы уровня глюкозы, чем его повышение натощак [343, 382].

К числу перспективных маркеров ГСД относят уже ранее упомянутый гликированный гемоглобин, а также фруктозамин, гликированный фибронектин и маркеры инсулинрезистентности (С-пептид и противовоспалительные цитокины) [386]. Гликированный гемоглобин считается интегральным показателем компенсации углеводного обмена за период в 60-90 дней. Однако некоторые авторы указывают на то, что даже в случае диабетической фетопатии у беременных с ГСД его уровень находится в пределах референсных значений и мало информативен [209, 171]. Фруктозамин является продуктами неферментативной конденсации глюкозы с аминокетонами альбуминов, которые отражают усредненные (за 1-3 недели) показатели гликемии. Гликированный фибронектин относится к гликированным белкам плазмы, позволяющим выявлять ГСД уже с I триместра беременности [406, 350, 402].

Касаясь вопросов клинического течения ГСД, следует подчеркнуть, что в большинстве случаев оно имеет бессимптомное течение. Примерно у половины беременных с ГСД отмечается ожирение разной степени выраженности. В связи с тем, что при беременности снижена проницаемость почечных структур для глюкозы, наиболее выраженной является гипергликемия и редко - глюкозурия.

Общепризнанным являются данные о необходимости инсулинотерапии у тридцати процентов пациенток с ГСД [346]. Установлено, что весьма незначительная гипергликемия при ГСД может оказывать отрицательное воздействие на течение гестации и её исходы [8]. К наиболее распространенным осложнениям беременности при ГСД относят гестоз, многоводие, плацентарную недостаточность, невынашивание беременности, макросомию и пороки развития плода, как проявление диабетической фетопатии.

Именно среди плодов с диабетической фетопатией (в силу увеличения фетометрических показателей) наиболее часто встречается родовой травматизм [422, 446, 417]. Кроме этого, макросомия плода является предвестником сахарного диабета у женщин на последующих этапах жизни. Так установлено, что ГСД, обнаруженный при первой беременности, многократно повышает риск его повторения при всех последующих беременностях, а также вне гестационных процессов: с частотой 16,7% - через год после беременности [192] и 35 – 50 % - через десять лет после беременности [398, 292]. В 2 – 8 раз выше риск развития СД-2, ожирения, артериальной гипертензии у детей от матерей с ГСД.

В литературе отмечаются единичные исследования, указывающие на незначительное влияние ГСД на частоту развития невынашивания беременности (около 1%) [121, 119], что, по-видимому, обусловлено формированием ГСД у большинства женщин лишь к 20 неделям гестации. Доказано большое влияние ГСД на увеличение частоты преждевременных родов (отношение шансов 1,42 95% ДИ 1,15 – 1,77) [289, 408].

Как уже упоминалось выше, одним из ведущих осложнений ГСД являются гипертензивный синдром, в основе которого гипертензивных нарушений лежит эндотелиальная дисфункция, обусловленная уменьшением плацентарной перфузии в случае нарушения инвазии трофобласта в спирально-маточные артерии и изменением синтеза ангиогенных факторов из-за гипергликемии или оксидантного стресса. Доказано, что при декомпенсации углеводного обмена и развитии гипертензивных нарушений значимо чаще регистрируется эклампсия

(18,6 %), макросомия плода (21,1 %), выявлено повышение частоты кесарева сечения (33,6 %) и родового травматизма плода (3,2 %) [261].

Отдельного внимания заслуживают вопросы патогенетических аспектов формирования перинатальных осложнений при ГСД. Поскольку основным источником питательного субстрата для роста и развития эмбриона является материнская кровь, в случае нарушений метаболических процессов в женском организме создаются условия для диспропорционального формирования органов и систем плода не только во внутриутробном периоде, но и на последующих этапах жизни ребенка. Наиболее уязвимыми при этом оказываются инсулинпродуцирующие  $\beta$ -клетки поджелудочной железы плода, нервная и мышечная ткани, жировые клетки [259, 435]. К основным патогенетическим звеньям формирования дисфункциональных отклонений у плода следует отнести следующие: 1) гипергликемию матери, приводящую к гиперинсулинизму у плода; 2) формирование плацентарной недостаточности у матери в результате гипергликемии; 3) возникновение длительной гипоксии на фоне ПН, многоводие и нарастание уровня гликированного гемоглобина с учетом его сродства к кислороду; 4) альтерирующее воздействие глюкозы и гликозилированных белков на эндотелий сосудов с последующим формированием сосудистых осложнений, в том числе – в ткани плаценты; 5) тератогенное влияние глюкозы и гликозилированных форм диабета; 6) нерациональное питание, приводящее к патологическим формам метаболизма фолатов; 7) реализация эпигенетических механизмов фетального программирования с последующей реализацией метаболических нарушений во внутриутробном периоде и на последующих этапах жизни плода.

Доказано, что у новорожденных, родившихся от матерей с ГСД развиваются гиперинсулинизм у них, связанным с повышенным поступлением глюкозы через плаценту [69, 155, 1]. Затем была подтверждена гиперплазия  $\beta$ -клеток поджелудочной железы у новорожденных, выношенных матерями с ГСД [114, 155]. Все это оказывают существенное влияние на питание плода [120].

В зависимости от срока гестации, во время которого наступило альтерирующее влияние гипергликемии матери на рост и развитие плода отмечено, что в случае воздействия в первом триместре потенцируется возникновение ЗРП или субстратобусловленный тератогенез [185, 266, 296, 385, 409, 415].

При воздействии гипергликемии во втором триместре реализуются нарушения психологического, интеллектуального и поведенческого характера за счет избирательного влияния на мозговую ткань, проходящую этапы структурной и функциональной дифференцировки. Аномальное влияние гипергликемии в третьем триместре сопровождается избыточной пролиферацией жировой и мышечной ткани. Кроме этого наблюдается гиперплазия клеток нейроэндокринной системы и клеток поджелудочной железы плода [110, 105, 112, 296, 336].

В процессе формирования ПН в условиях гипергликемии возникает отек и фиброз стромы ворсин с увеличением их площади с одновременной пролиферацией трофобласта. На этом фоне резко сокращается объём межворсинчатого пространства, снижается интенсивность кровотока в нем, приводящие к нарушениям метаболизма у плода [102, 120, 296, 436] и возникновению гипоксии.

Нарастающий уровень гликированного гемоглобина в условиях гипергликемии и гипоксии у плода инициирует повышение продукции фетального гемоглобина, который имеет высокое сродство, как к гипергликемии, так и к кислороду, в результате чего ещё больше усугубляются гипоксические процессы. С целью компенсации начинает нарастать эритропоэз и активироваться продукция эритропоэтина у плода [121, 175]. Все описанные процессы определяют формирование дисморфогенеза плода, реализующегося в диабетической фетопатии (ДФ) во внутриутробном периоде развития [21, 26].

К основному симптомокомплексу ДФ принято относить асимметричную макросомию. ЗРП, висцеромегалию и врожденные пороки развития плода [205, 121, 125, 67, 276, 357, 329, 379, 279, 394].

## 1.5 Половая принадлежность плода в формировании акушерской патологии

Именно высокий процент заболеваний, сцепленных с нарушениями внутриутробного периода онтогенеза понуждает исследователей к поиску факторов, определяющих эти нарушения [90, 85, 91]. В последние десятилетия стали появляться работы, свидетельствующие о значимости роли фактора «пол плода» в формировании акушерской патологии, однако, исследования, позволяющие объяснить механизмы гестационной перестройки в материнском организме под влиянием этого фактора плода появились лишь в последнее десятилетие и их число крайне ограничено [220-222, 45, 48, 51-60, 63, 64, 265]. Именно выявление большого процента случаев возникновения ГСД у женщин с плодами мужского пола и СД-2 у матерей мальчиков на последующих этапах репродуктивного и перименопаузального периодов [265, 414] ставит ряд вопросов по поводу механизмов формирования такой закономерности.

Исследованиями целого ряда авторов Blanco P., Sargent C. A., Boucheretal C. A. [290] описывается ген MSY, который локализуется в Y-хромосоме и обнаруживается практически у всех видов млекопитающих. Этому гену приписывают регуляцию процессов нейротрансмиссии и формирования головного мозга плода, зависящие от его половой принадлежности. Следует подчеркнуть, что до сих пор нет объяснения факта, согласно которому имеется четкое, зависящее от региона регистрации, соотношение числа мальчиков и девочек. Так, например, соотношение этого показателя у латиноамериканцев 1,04:1 [428, 430]; в Китае и Европе – 1,05:1 [378]. Максимальное преобладание мальчиков над девочками регистрируется в Азиатском и Тихоокеанском регионах 1,06:1.

Результаты отдельных исследований свидетельствуют о существовании определенной зависимости между частотой выявления некоторых акушерских осложнений и полом плода. У беременных с плодами МПП в 2,5 раза чаще, чем в случае ЖПП развивается угроза преждевременных родов [60, 265]. Некоторые авторы сообщают о том, что в случае МПП имеется увеличение частоты

обнаружения патологии первого и второго периодов родов – патологии пуповины и макросомии плода [414], а также большая частота кесаревых сечений [414, 319, 320]. МПП ассоциирован с большей частотой мертворождаемости в случае отслойки плаценты [144,393].

Доказано, что при оценке перинатальной смертности половая принадлежность плода имеет высокую статистическую значимость [412]. По данным этих авторов мертворождаемость среди плодов мужского пола существенно выше – 89,2%. Выявлены также определенные отличия, связанные со спецификой этиологии угрожающих преждевременных родов: в случае ЖПП их частота выше при гипертензии, тогда как у женщин с МПП – при инфекционных факторах [447]. МПП сопровождается перенашиванием гестации в соотношении 3,2:1 [321]. Показано, что дефицит плацентарной сульфатазы, ассоциированной с X-хромосомой, проявляется в снижении секреции эстрогенов МПП, что способствует пролонгированию беременности у них [404]. Также доказано, что МПП является фактором риска формирования плацентарной недостаточности, так как мужской пол плода сопровождается большей частотой патологической инвазии трофобласта [411]. Две трети плодов с легочной гипоплазией в случае преждевременного разрыва плодных оболочек у пациенток до 28 недель были носителями МПП [430]. При ЖПП в случае гестоза второй половины беременности в 3,5 раза увеличивается частота ЗРП. Получены данные, что мальчики от пациенток с инсулинзависимой формой СД имеют большую частоту перинатальной смертности, а также более тяжелое течение преэклампсии [389] и предлежание плаценты [318].

В исследованиях на животных по влиянию перинатального стресса на адаптационные особенности беременных крыс установлено снижение стрессоустойчивости у самок с МПП, что сопровождается низкими показателями кортизола и норадреналина [228]. .

В последние два десятилетия были проведены исследования, доказавшие существование отличий у самих плодов мужского и женского пола чувствительности к инсулину и кортикостероидам, особенностям жировой ткани,

секреции лептина и половых гормонов, что сопровождается более высокой массой тела у ЖПП у матерей с СД-2 [353]. При МПП у беременных с ГСД чаще регистрируется антенатальная гибель плода [328].

Как уже упоминалось выше, хотя и установлены факты влияние пола плода на вероятность развитие ГСД и СД-2 у женщин с МПП, механизм формирования этой зависимости окончательно не установлен. Возникает также определенный интерес к «последствиям» плодно-материнских отношений в репродуктивном периоде, модулируемых полом плода в последующих этапах жизни женщины.

## **1.6 Стереизомерия анатомо-функциональных процессов в женском организме и её значение в регуляции обменных процессов во время гестации**

Доказано, что большинство анатомо-функциональных процессов в женском организме, в том числе и на собственно гестационном этапе, имеют континуумный – пространственно-временной характер [18]. Ярким проявлением пространственной морфо-функциональной организации репродуктивных процессов являются морфо-функциональные асимметрии (МФА) женского организма и репродуктивной системы, наблюдающиеся у разных биологических видов и отражающие эволюцию живой материи [225, 47, 62, 240].

Морфосубстратом для функциональных асимметрий является однополостная матка Человека, формирование которой происходит которая в процессе раздельного органогенеза. У девочек в первые дни внутриутробного периода уже можно обнаружить матку вместе с придатками, формирующуюся из пары парамезонефрических протоков, что позволяет сохранять автономность кровоснабжения правых и левых отделов матки и правых и левых придатков [442]. Имеются данные, что в норме рост миоцитов всегда асимметричен и более выражен в участке миометрия, в котором происходят процессы имплантации [220-223, 238, 46, 62]. Формирующаяся на ранних этапах гестации «структурная

асимметрия матки», с увеличением срока беременности входит в пространственные отношения с асимметриями полушарий головного мозга [220-223, 194-198, 269-272, 46, 62, 65, 72, 73, 203, 265]. Многочисленными исследованиями доказано, что физиологическое течение беременности реализуется преимущественно при условии пространственной согласованности центрo-периферической исходной афферентно-эфферентной рефлекторной оси между исходно доминантными (преимущественно правыми) отделами матки и правым яичником и доминантным (левым) полушарием мозга у правшей, формирующейся в процессе повторяющихся овуляторных циклов, и гестационной оси между субплацентарным участком миометрия, плацентой и контрлатеральным полушарием головного мозга. В случае их разобщения (контрнаправленности) формируются предпосылки для центрo-периферической дезинтеграции и акушерских осложнений [222]. Данные, полученные А.Б. Порошенко (1985) [223] свидетельствуют о том, что в результате продолжительной афферентации в контрлатеральные отделы мозга в процессе беременности формируется гестационная доминанта, которой принадлежит ведущая роль в регуляции гестационными процессами. В случае её локализации в исходно доминантном полушарии мозга обеспечивается нормальное течение беременности, при афферентации в исходно недоминантное полушарие – развивается торможение доминанты, приводящее к дисфункции на периферии [222, 223, 194-198, 46, 62, 65, 72, 73, 269-272, 203, 265].

Работами Т.Л. Боташевой и Н.В. Палиевой (2016-2020) [47, 50, 200-202] было доказано, что поддержание нормального метаболизма у беременных также зависит от совпадения исходной и формирующейся гестационной афферентно-эфферентных осей и характерно для локализации гестационной доминанты в левом полушарии у женщин с правым фенотипом (правшей). При условии афферентации из левых отделов матки (при левосторонней плацентации) в правое полушарие головного мозга значительно чаще (в 2,5 раза) отмечается развитие метаболического синдрома и ожирения у беременных [203]. Это объясняется тем, что правое полушарие головного мозга у человека является обмен-

ассоциированным, и его активация во время беременности чревато высокой вероятностью нарушений углеводного и жирового обмена, избыточной симпатикотонией, повышением продукции гормонов стресса и т.д.

Согласно результатам исследований, полученных А.В. Хлопониной (2019) [265] была доказана взаимосвязь половой принадлежности плода с периферическими асимметриями (плацентарной латерализацией): амбилатеральное и левостороннее расположение плаценты чаще регистрируется при мужском поле плода. У этой же категории женщин чаще регистрировался ГСД. Этот факт явился поводом для дальнейшего углубленного изучения механизмов формирования гипергликемии беременных с учетом пола плода и стереоизомерии функциональных процессов при беременности.

## **Резюме**

В процессе анализа литературных источников установлено, что подходы к диагностике ГСД остаются окончательно не сформированными. Имеются результаты исследований, свидетельствующие о большей (в 2,5 раза) частоты развития ГСД у женщин с плодами мужского пола и СД-2 у матерей мальчиков на последующих этапах репродуктивного и перименопаузального периодов, однако практически отсутствуют литературные источники, объясняющие механизмы формирования гестационной устойчивости к гипергликемии у матерей девочек и факторы, обуславливающие преимущественное развитие ГСД у матерей мальчиков. Доказана роль межполушарных асимметрий и плацентарной латерализации в формировании нарушений углеводного и жирового обмена при беременности, в связи с чем, представляется важной роль МФА женского организма и репродуктивной системы в генезе ГСД. Найдены результаты исследований, указывающие на ведущую роль биологически активных пептидов в плодно-материнском сигналинге, в связи с чем, обоснованным является выявление наиболее значимых биохимических и гуморальных факторов, обеспечивающих информационный обмен между материнским и плодовым организмами при ГСД в

зависимости от пола плода. С точки зрения практической значимости представляет значительный интерес детальное исследование характера и этапности формирования акушерских осложнений при ГСД, что позволит сформировать новые подходы к индивидуальному сопровождению гестационных процессов и выявлению временных зон риска на всем протяжении гестации для беременных с разным полом плода.

## **ГЛАВА 2. ОРГАНИЗАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН**

### **2.1 Организация исследования**

Для проведения настоящих исследований осуществлялось обследование пациенток на базе акушерских подразделений клиник и амбулаторий НИИ АП ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России с 2018-2020 гг. Для выполнения поставленной цели и задач были сформированы две клинические группы на основании выше обозначенных критериев. При помощи критериев включения и исключения были образованы две клинических группы. В I клиническую группу вошли 328 пациенток с ГСД: из них 152 - с ММ (Ia группа) и 176 – с МД (Iб группа). II клиническую (контрольную) группу составили 314 женщин с физиологической беременностью: из них 158 – с ММ (IIa группа) и 156 МД (IIб группа). Стратификация групп основывалась на наличии или отсутствии у них гестационного сахарного диабета.

Для разработки программы по профилактике ГСД были сформированы четыре группы испытуемых: традиционная группа (3-группа) – 25 испытуемых, в которую вошли женщины, планировавшие беременность, не имевшие регулярных физических нагрузок в течение ближайшего года до планируемой беременности; прегравидарная группа (4-группа) – 27 женщин, имевшие физические нагрузки по предлагаемой методике только на прегравидарном этапе; гестационная группа (5-группа) - 29 женщин, включающие в себя беременных, использовавших латеральные гимнастики в течение беременности и смешанная (6-группа), в которую вошли 34 женщины, получившие как прегравидарную, так и собственно гравидарную физическую подготовку в виде латеральной гимнастики. Для прегравидарного этапа была выбрана методика дозированных аэробных физических нагрузок средней и малой мощности, предусматривающая ходьбу в среднем темпе в течение 60 минут утром и вечером в течение 6 месяцев до планируемой беременности. Для гравидарного этапа, после установления пола

плода при помощи неинвазивного теста в I триместре беременности, выбрана латеральная гимнастика (Боташева Т.Л. с соавт., 2008) (Приложение 1).

Клинический фрагмент исследования, предусматривавший изучение частоты акушерской патологии у женщин с ГСД осуществляли путем анализа 2048 историй болезни беременных («0» группа).

## 2.2 Клиническая характеристика обследованных женщин

### 2.2.1 Оценка возрастного состава клинических групп

Анализ возрастных параметров беременных обследуемых групп установил, что средний возраст имел следующее распределение: I группа -  $25,5 \pm 3,7$ ; во II группе он составил  $25,6 \pm 2,2$ ; в 3 группе -  $26,9 \pm 3,0$ ; в 4 группе -  $27,7 \pm 4,2$ ; в 5 группе -  $25,6 \pm 2,6$ ; в 6 группе -  $24,4 \pm 3,7$  (Таблица 2).

Таблица 2 – Показатели среднего возраста женщин в клинических группах

№ п/п группы	Клинические группы	Средний возраст (годы), $m \pm M$	n
I	Гестационный сахарный диабет (II группа)	$25,5 \pm 3,7$	328
II	Физиологическая беременность (I группа)	$25,6 \pm 2,2$	314
3	Традиционная подготовка в прегравидарном периоде (3 группа)	$26,9 \pm 3,0$	25
4	Использование физических упражнений в прегравидарном периоде (4 группа)	$27,7 \pm 4,2$	27
5	Латеральная гимнастика в I – II триместрах (5 группа)	$25,6 \pm 2,6$	29
6	Двухэтапная профилактическая стратегия (6 группа)	$24,4 \pm 3,7$	34

Примечание – n – число обследованных.

Во всех сравниваемых группах преобладающим был возраст 24-26 лет и составил для всей генеральной выборки 70,6% (Таблица 3). Таким образом, группы были однородны по возрастному составу.

Таблица 3 – Абсолютное и относительное распределение пациенток клинических групп по возрастам

Группа (n)	I n=328		II n=314		3 n=25		4 n=27		5 n=29		6 n=34	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
18-23	112	33,42	123	33,92	5	11,74	6	11,43	5	11,72	10	22,94
24-28	216	66,58	191	66,08	20	88,26	21	88,57	24	88,28	24	77,06

Примечания

1 n – число обследованных;

2 абс - абсолютное число обследованных.

### 2.2.2 Особенности менструальной функции

Учитывая, что значимым этиологическим фактором аномальных маточных кровотечений и невынашивания беременности является недостаточность желтого тела (секреции прогестерона), представляло интерес изучение особенностей становления менструальной функции и характера менструального цикла.

Основными объективными параметрами оценки менструального цикла являются возраст менархе, межменструальный интервал, продолжительность менструальных кровотечений и объем кровопотери. Преимущественный возрастной диапазон менархе для всей выборки исследуемых составил 11-14 лет (51,5%) (Таблица 4).

Таблица 4 – Возраст наступления менархе у пациенток клинических групп

Группа (N)		Возраст менархе (годы)		
		до 11 лет	11-14 лет	15 лет и старше
I (n =328)	абс., n	15*	287	26*
	%	4,6*	87,5	7,9*
II (n =314)	абс., n	12*	277	25*
	%	3,8	88,2	8,0
3 (n =25)	абс., n	3	16	4
	%	13,1	69,6	17,3
4 (n =27)	абс., n	3	15	3
	%	14,3	71,4	14,3
5 (n =29)	абс., n	5	20	4
	%	17,3	68,9	13,8
6 (n =34)	абс., n	7	21	6
	%	20,6	61,8	17,6

## Примечания

1 \*- статистическая значимость различий ( $p < 0,05$ ) в I группе между возрастом менархе до 11 и 15 и старше; ★ - статистическая значимость различий ( $p < 0,05$ ) во II группемежду возрастом менархе до 11 и 15 и старше;

2 N – число обследованных;

3 абс., n – абсолютное число обследованных.

Анализ длительности интервала между менструальными кровотечениями не показал значимых отличий, и, в большинстве случаев, таковой составлял в среднем 27-35 дней (Таблица 5).

Частые менструальные кровотечения присутствовали у 15,4% женщин и их частота значимо между группами не отличалась. Однако длительный интервал между менструальными кровотечениями (более 38 дней) в группах отличался на уровне тенденции. Сравнительный анализ показал, что наиболее часто таковой встречался у респонденток с явлениями ГСД.

Таблица 5 – Интервал между менструальными кровотечениями у женщин клинических групп

Группа (N)		Продолжительность интервала между менструальными кровотечениями			
		менее 24 дней	24-28 дня	38-42 дня	более 42 дней
I (n =328)	абс., n	79	185	38	26
	%	24,1	56,4	11,6	7,9
II(n =314)	абс., n	74	193	32	15
	%	23,6	61,5	10,2	4,7
3 (n =25)	абс., n	2	20	3	0
	%	8,7	86,9	4,4	0
4 (n =27)	абс., n	0	23	4	0
	%	0	90,5	9,5	0
5 (n =29)	абс., n	1	26	2	0
	%	6,9	89,7	3,4	0
6 (n =34)	абс., n	5	24	5	2
	%	11,7	70,7	11,7	5,9

Примечания

1 N – число обследованных;

2 абс., n – абсолютное число обследованных.

По продолжительности менструального кровотечения можно заключить следующее, что в целом для всех групп меноррагия длилась от 3 до 7 дней (74,8%). (Таблица 6).

Резюмируя этот раздел исследования нужно отметить, что менструальная функция в совокупной выборке женщин была однотипной и в группах значимо не отличалась ( $p > 0,05$ ). Анализ анамнестических данных указывал на равную представленность единичных эпизодов НМЦ у обследованных женщин.

Таблица 6 – Длительность менструального кровотечения у женщин клинических групп

Группа (N)		Длительность менструального кровотечения		
		менее 4,5 дней	4,5-8 дней	более 8 дней
I (n =328)	абс., n	32	256	40
	%	9,8	78,0	12,2
II (n =314)	абс., n	39	241	34
	%	12,1	76,1	10,8
3 (n =25)	абс., n	2	19	2
	%	8,7	82,6	8,7
4 (n =27)	абс., n	1	18	2
	%	4,8	85,7	9,5
5 (n =29)	абс., n	3	24	2
	%	10,3	82,8	6,9
6 (n =34)	абс., n	4	27	3
	%	11,8	79,4	8,8

Примечания

1 N – число обследованных;

2 абс., n – абсолютное число обследованных.

### 2.2.3 Структура гинекологических заболеваний

В процессе изучения гинекологического анамнеза у пациенток клинических групп было выявлено, что наиболее часто встречающейся патологией оказались воспалительные заболевания органов малого таза и наружных половых органов, на долю которых в среднем приходится 65,1%. Следующую позицию заняли доброкачественные опухоли матки и придатков (кисты) (13,1% и 15,1% соответственно). Генитальный эндометриоз (матки, маточных труб, яичников) -

ГЭ и других локализаций (ЭДЛ) - 3,5% обнаруживался реже других патологических состояний (Таблица 7).

Таблица 7 – Структура гинекологических заболеваний у беременных обследуемых групп

Группа (N)		Гинекологическая заболеваемость			
		Воспалительные заболевания органов малотазы и наружных половых органов	Кисты яичников. доброкачественные их опухоли	Доброкачественные опухоли матки	Генитальный эндометриоз
I (n =328)	абс., n	171	15	3	1
	%	52,1*	4,6*	0,9	0,3
II(n =314)	абс., n	129	11	2	0
	%	41,1	3,5	0,6	0
3 (n =25)	абс., n	12	2	1	1
	%	52,2	8,7	4,3	4,3
4 (n =27)	абс., n	14	1	1	1
	%	66,7	4,8	4,8	4,8
5 (n =29)	абс., n	16	2	0	0
	%	55,2	6,9	0	0
6 (n =34)	абс., n	18	3	0	0
	%	52,9	8,8	0	0

Примечания

1 абс., n – абсолютное число обследованных;

2 \* - статистическая значимость ( $p < 0,05$ ) отличий между группами.

Межгрупповое сравнение выявило значимо более высокую частоту ВЗОМТ/НПО и ДОЯ (в 1,3 раза) в I группе в сравнении со II группой. Определена статистическая значимость различий по наличию эндометриоза генитальной и иной локализаций. Его преобладание в 3,0 раза установлено у пациенток I группы относительно беременных II группы.

Таким образом, в процессе анализа гинекологических заболеваний выявлено преобладание в I группе воспалительных заболеваний гениталий и доброкачественных опухолей яичников.

#### 2.2.4 Экстрагенитальные заболевания

Частота встречаемости инфекционных заболеваний детского возраста (корь, ветряная оспа, коклюш, эпидемический паротит, краснуха и другие) была примерно равной в у женщин клинических групп.

Соматическая заболеваемость подробно представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Частота экстрагенитальных заболеваний у женщин клинических групп

Группа (N)		Экстрагенитальные заболевания					
		1 (ссс)	2 (жкт)	3 (оз)	4 (дп)	5 (мвп)	6 (ск)
I (n =328)	абс., n	29	126	84	42	58	134
	%	8,8	38,4	25,6	12,8	17,7	40,9
II (n =314)	абс., n	23	112	79	38	52	129
	%	7,3	35,7	25,2	12,1	16,6	41,1
3 (n =25)	абс., n	2	14	8	6	3	5
	%	8,7	60,7	34,8	26,1	13,1	21,7
4 (n =27)	абс., n	1	12	7	6	2	4
	%	4,8	57,1	33,3	28,6	9,5	19,0
5 (n =29)	абс., n	3	12	10	5	3	5
	%	10,3	41,4	34,5	17,2	10,3	17,2
6 (n =34)	абс., n	3	15	12	7	3	6
	%	8,8	44,1	35,3	20,6	8,8	17,6

Примечания

1 ссс - сердечно-сосудистая система; жкт- желудочно-кишечный тракт; оз – органы зрения; дп - дыхательные пути; мвп - мочевыводящие пути; ск - система крови;

2 абс., n – абсолютное число обследованных.

Исходя из анамнестических данных у женщин клинических групп преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта, общая доля которых составила 49,8%. На втором месте оказались болезни системы крови (анемия) (40,5%) и заболевания органов зрения (25,4%).

Третье место в структуре соматической патологии занимали заболевания сердечно-сосудистой системы и мочевых путей. Значительно реже отмечались заболевания дыхательных путей.

### **2.2.5 Показатели индекса массы тела у женщин клинических групп в прегравидарном периоде**

Наряду с наследственными факторами и патологической прибавкой веса во время беременности, показатели индекса массы тела женщин в прегравидарном периоде признаны факторами риска ГСД [8;9;144,145]. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывается по формуле:  $ИМТ = m / h^2$ , где  $m$  – масса тела в кг,  $h$  – рост в метрах. В настоящее исследование были включены женщины с ИМТ 23-28. Статистически значимых отличий в показателях ИМТ в обследуемых группах выявлено не было (Таблица 9).

#### **Резюме.**

Таким образом, заключая аналитический материал по оценке возрастного состава групп, особенностей менструальной функции, гинекологической и экстрагенитальной патологии и ИМТ у беременных, включенных в исследование, можно утверждать, что принципиальных отличий, которые могли бы значимо влиять на результаты статистической репрезентативности групп, не выявлено.

Таблица 9 - Показатели индекса массы тела у женщин клинических групп

Группа (N)		Диапазоны индекса массы тела		
		23-24	25-26	27-28
I (n = 328)	абс., n	107	118	103
	%	32,6	36,0	31,4
II (n = 314)	абс., n	94	112	108
	%	29,9	35,7	34,4
3 (n = 25)	абс., n	8	9	8
	%	32,0	36,0	32,0
4 (n = 27)	абс., n	8	9	10
	%	29,6	33,3	37,1
5 (n = 29)	абс., n	9	8	12
	%	31,0	27,6	41,4
6 (n = 34)	абс., n	10	12	12,0
	%	29,4	35,3	35,3

Примечания

1 N – число обследованных;

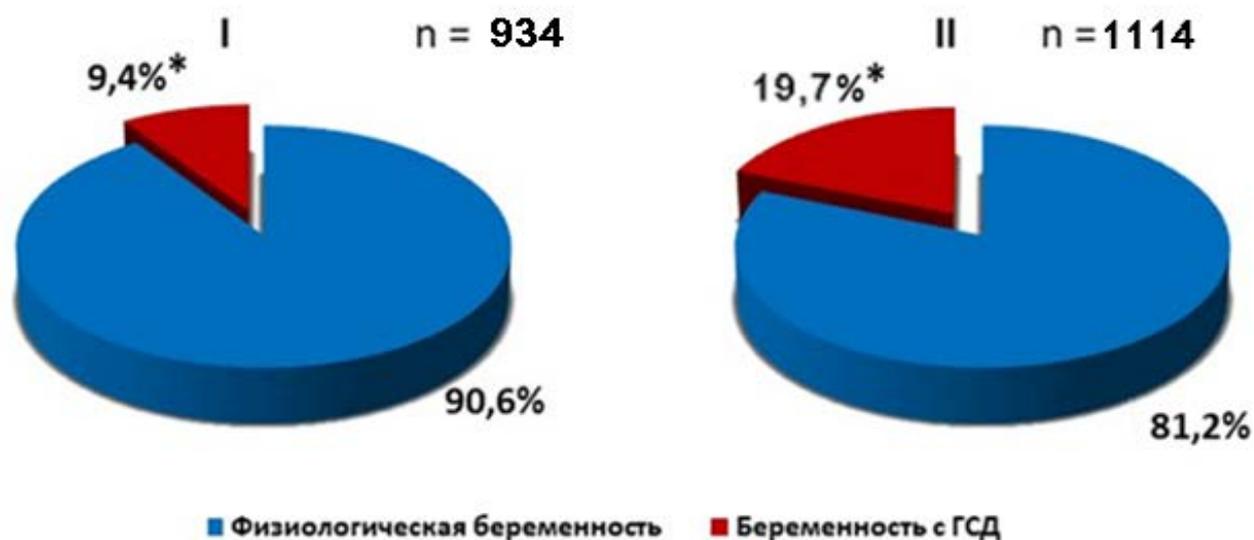
2 абс., n – абсолютное число обследованных;

3 \* - статистическая значимость ( $p < 0,05$ ) отличий между группами.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1 Роль про- и контринсулярных подсистем в поддержании метаболизма при неосложненной беременности и гестационном сахарном диабете в зависимости от пола вынашиваемого плода

С целью выяснения частоты возникновения ГСД в зависимости от пола плода ретроспективно на основании анализа 2048 историй болезни было установлено, что у матерей мальчиков данная патология регистрировалась в 2,1 раза чаще по сравнению матерями девочек (19,7% и 9,4% соответственно,  $p=0,03$ ) (Рисунок 1).



Примечание - \* - статистическая значимость отличий между частотой встречаемости в I и II группах.

Рисунок 1 – Частота обнаружения гестационного сахарного диабета у беременных, вынашивающих плодов женского (I) и мужского (II) пола

Данные литературы, а также результаты собственных исследований о преимущественном возникновении ГСД у ММ беременных послужили поводом

для изучения функциональных процессов в материнском организме и механизмов формирования ГСД с учетом полового диморфизма плода.

На первом этапе были определены показатели уровня глюкозы венозной плазмы натощак (ГПН) у женщин с разным полом плода. В процессе исследования уровня глюкозы у женщин с ФБ его исходные значения у всех обследуемых находились в пределах референсных показателей, соответствующих сроку беременности. Значимых отличий в показателях глюкозы в зависимости от фактора «пол плода» как при ФБ, так и при ГСД выявлено не было ( $p > 0,05$ ) (Таблица 10).

Таблица 10 – Показатели глюкозы венозной плазмы натощак у женщин при физиологической беременности и гестационном сахарном диабете в зависимости от пола плода

Срок беременности	11-13 недель		20-22 недели		30-32 недели	
Физиологическая беременность						
Показатель	МД n= 156	ММ n= 158	МД n= 156	ММ n= 158	МД n= 156	ММ n= 158
Глюкоза_ ммоль/л	4,1 [3,6 – 4,7]	4,2 [3,7 – 4,7]	4,1 [3,6 – 4,6]	4,0 [3,7 – 4,6]	4,1 [3,6 – 4,6]	4,1 [3,6 – 4,8]
Гестационный сахарный диабет						
Показатель	МД n= 176	ММ n= 152	МД n= 176	ММ n= 152	МД n= 176	ММ n= 152
Глюкоза_ ммоль/л	<b>5,7</b> [5,4 – 5,8]	<b>5,9</b> [5,4 – 6,1]	<b>5,3</b> [5,2 – 5,8]	<b>5,5</b> [5,3 – 5,9]	<b>5,5</b> [5,2 – 5,8]	<b>5,4</b> [5,1 – 5,8]

Примечания

1 ММ-матери мальчиков, МД-матери девочек;

2 жирным курсивом выделяются статистически значимые отличия одноименных показателей у ММ и МД в рамках одного триместра ( $p < 0,05$ ).

При изучении механизмов формирования ГСД большое значение имеет нейропептид-У (НПУ), являющийся стабилизатором  $\alpha$ -адренорецепторов, обеспечивающий активацию чувства голода и пищевого

поведения, а также пролиферацию липоцитов [203, 265, 371]. Во время беременности отмечается увеличение продукции НПУ [347].

Основная перестройка адаптивных процессов в женском организме при беременности обеспечивается за счет гормональной системы, которая происходит путем преобразования гипоталамо-гипофизарной активности [113]. Кроме гормональной системы гормон-продуцируемыми свойствами: обладает плацента, децидуальная ткань, цитотрофобласт и синтициобласт [134], потенцирующих синтез пролактина. Пролактину принадлежит важная роль в формировании периферической инсулинорезистентности путем блокирования инсулиновых рецепторов, а также обеспечивая активирование дифференцировки  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Кроме того, пролактин способствует подавлению иммунологически обусловленного ответа на ткани плода [257, 426]. Однако особенности продукции перечисленных пептидов с учетом половой принадлежности вынашиваемого плода требуют дальнейших исследований.

В процессе определения уровня пролактина в крови беременных было установлено, что в I триместре беременности при ФБ он был в 3 раза выше у ММ (IIa группа) ( $p=0,0116$ ), тогда как при ГСД – в 2 раза выше у МД (Ib группа) ( $p=0,0395$ ) (Таблица 11). Во II триместре ФБ регистрировалось увеличение уровня пролактина у МД ( $p=0,0498$ ) и его снижение – у ММ ( $p=0,0367$ ), тогда как при ГСД как у ММ, так и у МД отмечался прирост уровня пролактина ( $p=0,0218$  и  $p=0,0346$ ), который продолжался и в III триместре, в том числе и у беременных с ФБ ( $p=0,0475$  и  $p=0,0106$ ). Показатели нейропептида-У в зависимости от пола плода на различных этапах беременности значимо не отличалась ( $p>0,05$ ).

При ФБ к числу ведущих инициаторов инсулинрезистентности относятся про- и контринсулярные факторы, опосредующие патологическое связывание инсулина с рецепторами и способствующие понижению его пострецепторного воздействия. В норме формируются компенсаторные механизмы инсулинорезистентности [240]. Напротив, при ГСД отмечается блокирование указанных компенсаторных механизмов [163, 203], сопровождающееся формированием эндотелиальной дисфункции.

Таблица 11 – Уровни пролактина и нейропептида –У у беременных с плодами разного пола при физиологической беременности и гестационном сахарном диабете (Ме (Q1-Q3))

Параметр	Гестационный сахарный диабет n=328		Физиологическая беременность n=314	
	МД n=176	ММ n=152	МД n=156	ММ n=158
11-13 недель				
Нейропептид У, (нг/мл)	0,10 (0,07-0,12)	0,11 (0,09-0,14)	0,13 (0,08-0,13)	0,15 (0,07-0,14)
Пролактин (нг/мл)	58,9 (21,51-88,55)●■	29,07 (26,43-39,04)■	34,87 (23,038-57,91)●	97,48 (75,64-123,03) ■
20-22 недели				
Нейропептид У, (нг/мл)	0,15 (0,07-0,21)	0,14 (0,09-0,21)	0,1 (0,06-0,12)	0,1 (0,07-0,34)
Пролактин (нг/мл)	75,12 (41,86-121,19)●■	93,41 (53,29-120,63)■	92,72 (69,75-106,82)●	28,12 (15,25-43,34) ■
30-32 недели				
Нейропептид У, (нг/мл)	0,14 (0,08-0,16)	0,12 (0,09-0,15)	0,15 (0,09-0,18)	0,12 (0,06-0,18)
Пролактин (нг/мл)	114,38 (77,39-138,65)■	116,75 (79,08-148,61)■	96,42 (71,05-123,86)	92,63 (75,28-132,27) ■

Примечания

1 ● - статистическая значимость ( $p < 0,05$ ) внутригрупповых различий в пределах одного триместра;

2 - ■ - статистическая значимость ( $p < 0,05$ ) внутригрупповых различий в динамике беременности

3 ММ –матери мальчиков, МД-матери девочек.

.С целью уточнения механизмов формирования ГСД с учетом полового диморфизма была изучена секреция про- и контринсулярных факторов (IGFBP-1, IGF-1, RBP4 и RAGE) (Таблица 12). Обнаружено, что при ГСД у ММ во II триместре выявлялись более высокие уровни RBP4 и IGF-1 (на 24,1% ( $p=0,01$ ) и 42,5% ( $p=0,02$ ) соответственно), что свидетельствовало о формировании у этой категории беременных патологической формы инсулинорезистентности.. При

этом продукция RAGE у ММ была ниже по сравнению с МД как в I, так и III триместрах ( $p=0,04$  и  $p=0,03$  соответственно).

Таблица 12 – Уровни про- и контринсулярных факторов у пациенток I и II клинических групп в зависимости от фактора «пол плода» (Me (Q1-Q3))

Параметр	Гестационный сахарный диабет n=328		Физиологическая беременность n=314	
	МД n=176	ММ n=152	МД n=156	ММ n=158
11-13 недель				
IGF-1, (мг/л)	124,35 (96,24-143,78)	164,16 (139,46-235,84)◆	86,73 (64,49-123,28)	68,38 (63,32-74,83)
IGF_ВР-1, (нг/мл)	67,27 (47,36-96,22)	58,54 (30,49-96,31)◆	93,42 (23,48-116,58)	77,21 (46,33-109,84)
RAGE, (пг/мл)	1246,63 (543,68-1624,55)◆	1207,41 (789,26-1461,34) *	1695,62 (1215,43-2135,87)	1372,21 (756,56-1485,32)
RBP4, (г/л)	49,87 (37,45-61,01)	71,45 (62,43-86,23)◆	46,45 (32,54-67,34)	59,45 (43,27-75,24)
20-22 недели				
IGF-1, (мг/л)	198,37 (124,34-343,73)*	365,34 (188,21-589,71)■	89,23 (65,23-158,75) ○	247,25 (147,59-395,27) ○
IGF_ВР-1, (нг/мл)0	125,65 (57,48-183,91)	81,54 (39,57-93,59)	102,43 (86,14-118,32)	97,54 (58,47-122,65)
RAGE, (пг/мл)	846,59 (565,33-1381,5)○	812,57 (609,41-1256,02) ■	1587,84 (1198,59-1958,12)	1265,29 (748,39-1425,06) ○
RBP4, (г/л)	71,34 (49,32-96,57)*	81,09 (58,24-102,12)○	70,51 (41,72-86,35)	68,78 (49,54-91,26)
30-32 недели				
IGF-1, (мг/л)	405,87 (196,29-649,39)	496,21 (273,02-628,16)■	286,65 (128,28-498,84) ○	305,62 (103,12-549,28) ○
IGF_ВР-1, (нг/мл)	149,95 (79,32-198,65)	112,07 (46,89-185,61)	124,23 (71,23-159,91) ○	131,48 (78,35-172,05)
RAGE, (пг/мл)	814,02 (591,68-1208,11)	684,18 (435,56-904,45)*	989,43 (688,36-1208,62) ○	903,54 ○
RBP4, (г/л)	67,01 (39,43-84,23)	85,12 (58,14-102,45)	54,34 (29,97-71,14)	71,04 (49,06-84,54)

Примечания

1 IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1; IGF\_ВР-1 – белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста-1; RAGE - рецептор конечных продуктов гликозилирования;4 RBP4 – ретинол-связывающий белок; ММ – матери мальчиков, МД-матери девочек

2 ■ - статистическая значимость ( $p<0,05$ ) межгрупповых различий в пределах одного триместра  
◆ - статистическая значимость ( $p<0,05$ ) внутригрупповых различий между 1 и 3 триместром; ○ - статистическая значимость ( $p<0,05$ ) внутригрупповых различий между 2 и 3 триместром

Полученные результаты косвенно указывали на более выраженные проявления оксидативного стресса и избыточном образовании гликозилирования белков у ММ. Уменьшение уровня RAGE в динамике гестации может быть объяснено процессами созревания плаценты, а также суммацией материнского и плодового инсулина.

Формирование инсулинрезистентности у беременных с ГСД подтверждалось усилением секреции ретинол-связывающего белка-4 и инсулиноподобного фактора роста-1.

### **3.2 Роль половой принадлежности плода в формировании особенностей гормонального профиля, ангиогенных факторов и цитокинов у женщин при физиологической беременности и гестационном сахарном диабете**

Как уже упоминалось выше, гормональная система, система СЭФР и интерлейкины имеют большое значение в патогенезе ГСД: эти подсистемы влияют на процессы формирования эндотелиальной дисфункции, являющейся основой для снижения перфузии в плаценте и развития гипертензивных процессов. В свою очередь деятельность интерлейкинов направлена на модуляцию иммунного ответа, процессы межклеточной интеграции и поддержание гомеостаза в организме беременных. Поэтому исследованию данных подсистем окружения был посвящен следующий фрагмент исследования, поскольку согласно гипотезе исследования половая принадлежность вынашиваемого плода определяет отличия гестационного отклика различных систем материнского организма. Для демонстрации этих отличий были обоснованно выбраны те биологические пептиды, которые наиболее активно вовлечены в патогенез ГСД.

### **3.2.1 Особенности показателей гормонального профиля беременных при гестационном диабете в зависимости от пола плода**

Общеизвестно, что в процессе адаптации материнского организма к гестационной перестройке гормональный статус занимает ведущие позиции в обеспечении и поддержании этой перестройки. Гормонопродукция в рамках целостной ФСМПП осуществляется тремя ее звеньями: маточно-плацентарным комплексом, материнским и плодовым организмами.

В процесс изучения гормонального статуса были включены прогестерон, свободный эстриол, плацентарный лактоген, АКТГ, кортизол и 6-сульфатоксимелатонин.

Анализ уровня 6-COMT в утренней порции мочи у женщин с ФБ позволил установить, что в первом триместре его уровень был выше при ФБ по сравнению с ГСД. Увеличение его уровня во втором ( $p=0,03$ ) и третьем триместрах беременности был более выражен у МД (Пб группа). Уровни 6-COMT у ММ статистически значимо в эти же сроки значимо не отличались ( $p=0,06$  и  $p=0,07$ ) (Таблица 13).

При внутригрупповом сравнении уровней мелатонина в подгруппах с различной половой принадлежностью плода в пределах одного триместра было обнаружено, что при ФБ уровень мелатонина был значимо выше в случае женского пола плода (Пб группа) во втором ( $p=0,01$ ) и третьем ( $p=0,04$ ) триместрах.

Таблица 13 – Показатели гормонального профиля у пациенток с неосложненной беременностью в зависимости от фактора «пол плода» (Ме (Q1-Q3))

Срок беременности	11-13 недель		20-22 недели		30-32 недели	
	МД n=156	ММ n=158	МД n=156	ММ n=158	МД n=156	ММ n=158
1	2	3	4	5	6	7
6-сульфатокси-мелатонин, (нг/мл)	12,4 [11,0 – 18,0]	12,6 [10,0 – 17,0]	17,0 [11,0 – 20,0] ▲ p=0,03	13,6 [10,0 – 17,0] * p=0,03	15,0 [11,0 – 17,0] ■ p=0,04	12,0 [11,0 – 17,0] * p=0,04
АКТГ (пг/мл)	26,0 [20,0 – 40,0]	34,0 [25,0 – 41,0] * p=0,0406	31,0 [20,0 – 42,0]	29,0 [19,0 – 42,0]	30,0 [19,0 – 42,0]	28,5 [17,5 – 41,0]
Кортизол (нмль/л)	255,0 [238,0 – 291,0]	259,0 [232,0 – 288,0]	390,0 [285,0 – 454,0]	382,5 [277,0 – 464,0]	611,0 [606,0 – 782,0]	695,0 [607,0 – 772,0] * p=0,04
Прогестерон (нмль/л)	26,4 [21,3 – 33,1]	26,3 [18,5 – 32,0]	110,9 [27,7 – 136,7]	110,5 [25,3 – 132,7]	262,7 [246,1 – 277,7]	260,0 [242,5 – 276,6]
Эстриол свободный (нмль/л)	4,7 [2,6 – 7,0]	4,1 [2,7 – 7,5]	12,9 [6,0 – 39,5]	16,8 [4,8 – 36,9] * p=0,02	53,7 [40,4 – 67,2]	55,6 [40,8 – 68,4]
Плацентарный лактоген (мкг/л)	0,2 [0,1 – 0,3]	0,3 [0,2 – 0,4]	2,5 [0,3 – 5,1]	1,8 [0,3 – 4,7] * p=0,02	5,1 [2,9 – 7,3]	5,0 [2,8 – 6,9]

Примечания

1 \* – статистическая значимость отличий показателей уровней гормонов у плодов с разным полом в рамках одного триместра; ▲ – статистическая значимость отличий показателей уровней гормонов у плодов одного пола в I и II триместрах; ● – статистическая значимость отличий одноименных показателей уровней гормонов у плодов одного пола в I и III триместрах; ■ – статистическая значимость отличий одноименных показателей уровней гормонов у плодов одного пола в II и III триместрах;

2 ММ – матери мальчиков, МД-матери девочек.

При ГСД также зарегистрировано статистически значимое увеличение уровня 6-COMT ко второму триместру как у ММ, так и у МД (Таблица 14).

Таблица 14 – Показатели гормонального профиля у пациенток с гестационным сахарным диабетом в зависимости от фактора «пол плода» (Ме (Q1-Q3))

Срок беременности	11-13 недель		20-22 недели		30-32 недели	
	МД n=176	ММ n=152	МД n=176	ММ n=152	МД n=176	ММ n=152
1	2	3	4	5	6	7
<b>6-сульфатокси-мелатонин, (нг/мл)</b>	<b>10,5</b> [8,5 – 16,5]	<b>10,5</b> [7,0 – 16,0]	<b>15,0</b> [11,0 – 18,0] <b>▲ p=0,04</b>	<b>13,0</b> [10,0 – 16,0] <b>▲ p=0,04</b>	<b>14,4</b> [10,0 – 17,0]	<b>12,5</b> [11,0 – 17,0] <b>* p=0,03</b>
<b>АКТГ, (пг/мл)</b>	<b>39,0</b> [22,0 – 44,0]	<b>25,5</b> [19,5 – 31,0] <b>* p=0,01</b>	<b>30,0</b> [24,0 – 41,0]	<b>34,0</b> [19,0 – 43,0]	<b>23,0</b> [18,0 – 39,0]	<b>32,0</b> [22,0 – 43,5] <b>* p=0,04</b>
<b>Кортизол, (нмоль/л)</b>	<b>321,0</b> [298,5 – 327,0]	<b>344,5</b> [281,0 – 356,0]	<b>512,0</b> [478,0 – 520,5]	<b>517,0</b> [498,0 – 526,0]	<b>645,0</b> [544,0 – 669,0]	<b>655,0</b> [640,0 – 697,0]
<b>Прогестерон, (нмоль/л)</b>	<b>48,8</b> [30,4 – 61,1]	<b>59,5</b> [27,8 – 65,9]	<b>60,9</b> [41,8 – 73,6]	<b>58,2</b> [41,4 – 73,8]	<b>124,9</b> [101,7 – 140,7]	<b>115,8</b> [101,5 – 133,8] <b>* p=0,03</b>
<b>Эстриол свободный, (нмоль/л)</b>	<b>7,7</b> [5,3 – 8,3]	<b>3,6</b> [2,8 – 5,4] <b>* p=0,04</b>	<b>34,7</b> [23,3 – 45,4]	<b>15,9</b> [10,8 – 25,5]	<b>62,0</b> [55,2 – 69,0]	<b>31,3</b> [27,7 – 36,3] <b>* p=0,01</b>
<b>Плацентарный лактоген, (мкг/л)</b>	<b>8,3</b> [1,1 – 10,8]	<b>6,7</b> [1,0 – 9,5] <b>* p=0,02</b>	<b>5,3</b> [3,0 – 6,9]	<b>5,5</b> [3,2 – 7,2]	<b>9,7</b> [8,4 – 11,4]	<b>9,8</b> [8,3 – 11,3]

Примечания

1 \* – статистическая значимость отличий показателей уровней гормонов у плодов с разным полом в рамках одного триместра; ▲ – статистическая значимость отличий показателей уровней гормонов у плодов одного пола в I и II триместрах; ● – статистическая значимость отличий одноименных показателей уровней гормонов у плодов одного пола в I и III триместрах; ■ – статистическая значимость отличий одноименных показателей уровней гормонов у плодов одного пола в II и III триместрах;

2 ММ – матери мальчиков, МД-матери девочек.

Известно, что в процессе беременности отмечается совместная продукция стресс-гормонов надпочечниками женщины совместно с плацентой, печенью плода и его надпочечниками, которые необходимы для обеспечения оптимума метаболизма в

материнском организме, в связи с чем, были проанализированы уровни АКТГ и кортизола у беременных с ФБ и ГСД с учетом фактора «пол плода».

В зависимости от срока беременности уровень АКТГ был значимо выше у ММ ( $p=0,04$ ). На последующих этапах ФБ значимые различия не выявлены ( $p=0,08$  и  $p=0,05$  соответственно). При ГСД во втором триместре абсолютные значения медиан были выше у МД ( $p=0,01$ ), тогда как в третьем триместре – у ММ ( $p=0,04$ ).

Уровень кортизола при ФБ был значимо ниже, чем при ГСД, независимо от пола плода и срока беременности. В динамике ФБ и ГСД отмечалось постепенное увеличение уровня кортизола от первого к третьему триместрам (в 2,8 и 2,1 раза соответственно). В зависимости от пола плода в рамках одного триместра при ФБ уровень кортизола был значимо выше у ММ ( $p=0,03$ ). При ГСД в первом триместре уровень кортизола (как и в случае с АКТГ) был значимо выше у матерей МД (Iб группа) ( $p=0,04$ ), тогда как на окончательных этапах беременности в третьем триместре – у ММ ( $p=0,02$ ).

В процессе анализа уровня прогестерона обнаружено его значимое отличие при ФБ в III триместре: более высокие значения отмечались у МД ( $p=0,01$ ). При ГСД значимых отличий в уровнях прогестерона в зависимости от фактора «пол плода» выявлено не было ( $p=0,06$ ,  $p=0,07$  и  $0,05$  соответственно).

Уровень свободного эстриола увеличивался как при неосложненной беременности, так и при ГСД с увеличением срока гестации в 12,1 и 8,5 раз соответственно по сравнению с I триместром. В зависимости от фактора «пол плода» при ФБ выявлены более высокие показатели эстриола ко II триместру у МД. При ГСД уровень данного показателя был значимо выше в I ( $p=0,04$ ) и III триместрах ( $p=0,01$ ) также преимущественно у МД.

Аналогичное распределение данных отмечалось и при оценке уровней плацентарного лактогена: его значения были выше у МД как в случае ФБ в I триместре ( $p=0,02$ ), так и при ГСД во II триместре ( $p=0,02$ ). В зависимости от фактора «пол плода» уровень плацентарного лактогена был выше у МД при неосложненном течение гестации во II триместре ( $p=0,02$ ), а также при ГСД в I триместре ( $p=0,02$ ).

Для изучения внутри- и межсистемных взаимоотношений у беременных с ФБ и ГСД в зависимости от фактора «пол плода» был проведен корреляционный анализ между различными показателями гормонального профиля.

В I триместре ФБ у ММ (Ia группа) выявлена наиболее выраженная межсистемная интеграция различных звеньев эндокринной системы матери, плода и плаценты, которая выражалась в большем числе статистически значимых корреляций слабой и средней силы ( $r$  от 0,2 до 0,4). В структуре корреляционных матриц у ММ преобладали стресс-либерирующие гормоны в ассоциации с плацентарными гормонами и мелатонином: «мелатонин – кортизол» ( $r=0,4$ ); «АКТГ – прогестерон» ( $r=0,3$ ), «кортизол – свободный эстриол» ( $r=0,3$ ); «кортизол – плацентарный лактоген» ( $r=0,3$ ); «мелатонин – плацентарный лактоген» ( $r=0,3$ ). У МД при ФБ «заинтересованность» стресс-либерирующих подсистем ФСМПП была менее выражена и число статистически значимых корреляций было меньше: свободный «эстриол – плацентарный лактоген» ( $r=0,5$ ); «прогестерон – кортизол» ( $r=0,3$ ); «свободный эстриол – кортизол» ( $r=0,4$ ). Во II триместре ситуация несколько менялась – степень выраженности межсистемной интеграции у ММ и МД выравнивалась и увеличивалась сила связей ( $r=0,6 - 0,8$ ): в случае мужского пола плода «прогестерон – кортизол» ( $r=0,7$ ), «кортизол – свободный эстриол» ( $r=0,7$ ); «кортизол – плацентарный лактоген» ( $r=0,7$ ); «прогестерон – свободный эстриол» ( $r=0,7$ ), «прогестерон – плацентарный лактоген» ( $r=0,7$ ); «свободный эстриол – плацентарный лактоген» ( $r=0,7$ ). У МД корреляционные матрицы включали следующие гормональные пары: «прогестерон-кортизол» ( $r=0,7$ ), кортизол – свободный эстриол» ( $r=0,7$ ); «АКТГ – свободный эстриол» ( $r=0,2$ ); «прогестерон – свободный эстриол» ( $r=0,6$ ); прогестерон – плацентарный лактоген» ( $r=0,6$ ); «свободный эстриол – плацентарный лактоген» ( $r=0,7$ ).

При анализе корреляционных матриц гормонального профиля у ММ с ГСД (Ia группа) в I триместре практически не выявлены статистически значимые показатели, тогда как у МД выявлено большое количество значимых сильных связей, свидетельствовавших об активации стресс – либерирующих гормональных подсистем и мелатонинового обмена: «АКТГ – свободный эстриол» ( $r=0,7$ ); «мелатонин – кортизол» ( $r=0,7$ ); «мелатонин – свободный эстриол» ( $r=0,7$ ); «мелатонин – плацентарный лактоген» ( $r=0,7$ ); «прогестерон – свободный эстриол» ( $r=0,6$ ); «прогестерон – плацентарный лактоген» ( $r=0,6$ ); «свободный эстриол – плацентарный лактоген» ( $r=0,7$ ). Во втором триместре беременности у женщин с ГСД в случае женского пола плода (Iб группа) отмечалось усиление внутрисистемной интеграции в подсистеме стероидогенеза: «прогестерон –

свободный эстриол» ( $r=0,8$ ); «свободный эстриол – плацентарный лактоген» ( $r=0,2$ ). У ММ увеличивалась интеграция с гормонами стресса: «кортизол – свободный эстриол» ( $r=0,8$ ); «кортизол – плацентарный лактоген» ( $r=0,7$ ). В III триместре при ГСД у ММ, как и в I триместре, статистически значимых связей выявлено не было, тогда как у МД, выявлены слабые и средней силы корреляции: «прогестерон – плацентарный лактоген» ( $r=0,2$ ) и «кортизол – свободный эстриол» ( $r=0,6$ ).

Полученные в процессе корреляционного анализа результаты были подтверждены и детализированы при проведении многофакторного анализа «Деревья решений» (метод CRT «Деревья классификации и регрессии», где зависимая переменная «группа ГСД»; независимые переменные: «мелатонин, АКТГ, кортизол, прогестерон, эстриол свободный, плацентарный лактоген», Приложения 2-5).

При анализе диаграммы иерархии значимости биологических пептидов в формировании ГСД было установлено, что у МД в I триместре ведущие позиции в иерархии значимости принадлежали плацентарному лактогену и кортизолу в (100% и 80%) (Рисунок 2).

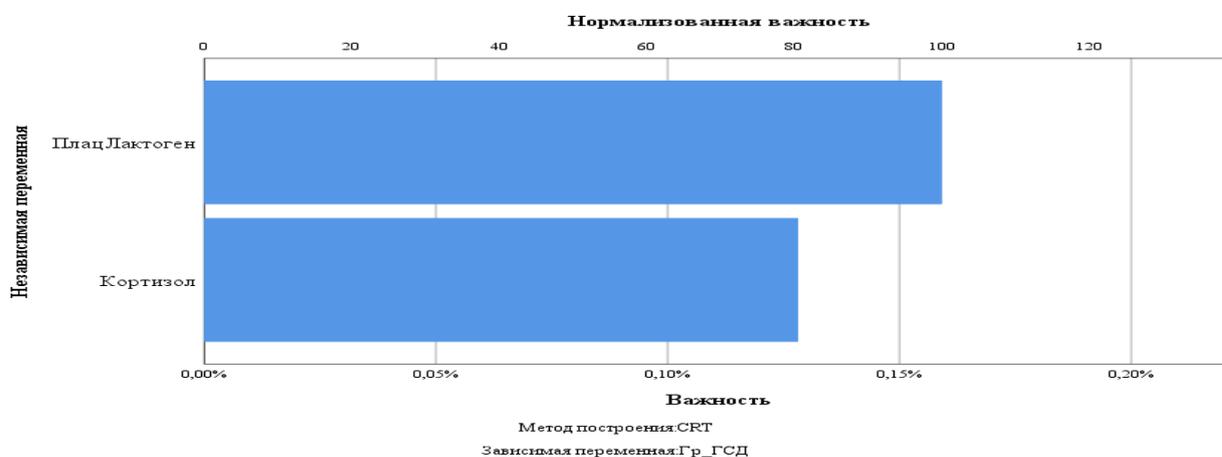


Рисунок 2 – Иерархия значимости показателей гормонального профиля в I триместре у беременных с ГСД, вынашивающих плодов женского пола

Напротив, у ММ в этом же сроке в иерархии значимости отсутствовали гормоны стресса, ведущие позиции принадлежали плацентарному лактогену (100%), прогестерону (57%) и мелатонину (12%) (Рисунок 3).

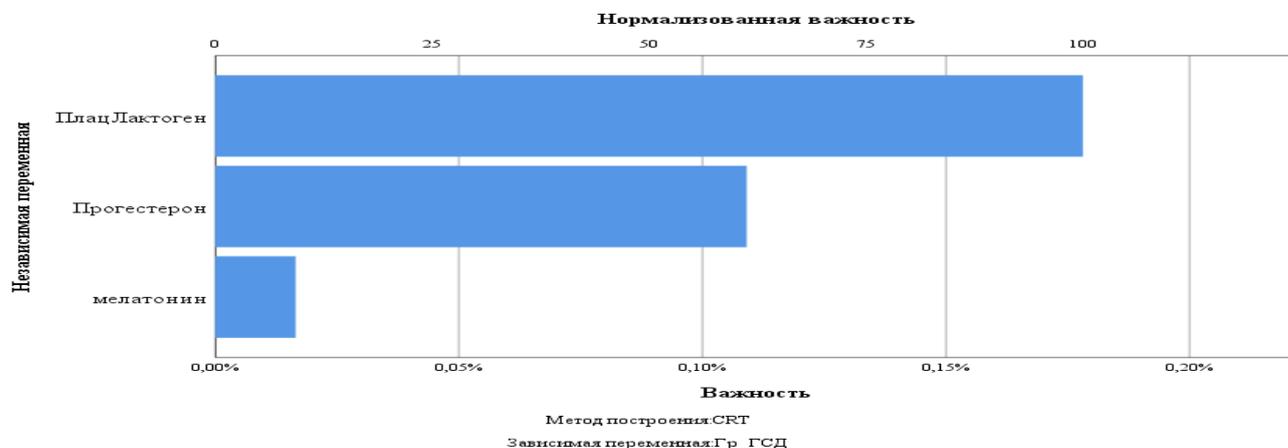


Рисунок 3 – Иерархия значимости показателей гормонального профиля в I триместре у беременных с ГСД, вынашивающих плодов мужского пола (многофакторный анализ «Дерева решений»)

Во II триместре у МД в иерархии значимых показателей гормонального профиля кортизол выходил на первое место: кортизол (100%); вторая позиция принадлежала прогестерону (52%) (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Иерархия значимости показателей гормонального профиля в II триместре у беременных с ГСД, вынашивающих плодов женского пола (многофакторный анализ «Дерева решений»)

У ММ имелась та же последовательность: кортизол (100%), прогестерон (89%) (Рисунок 5)

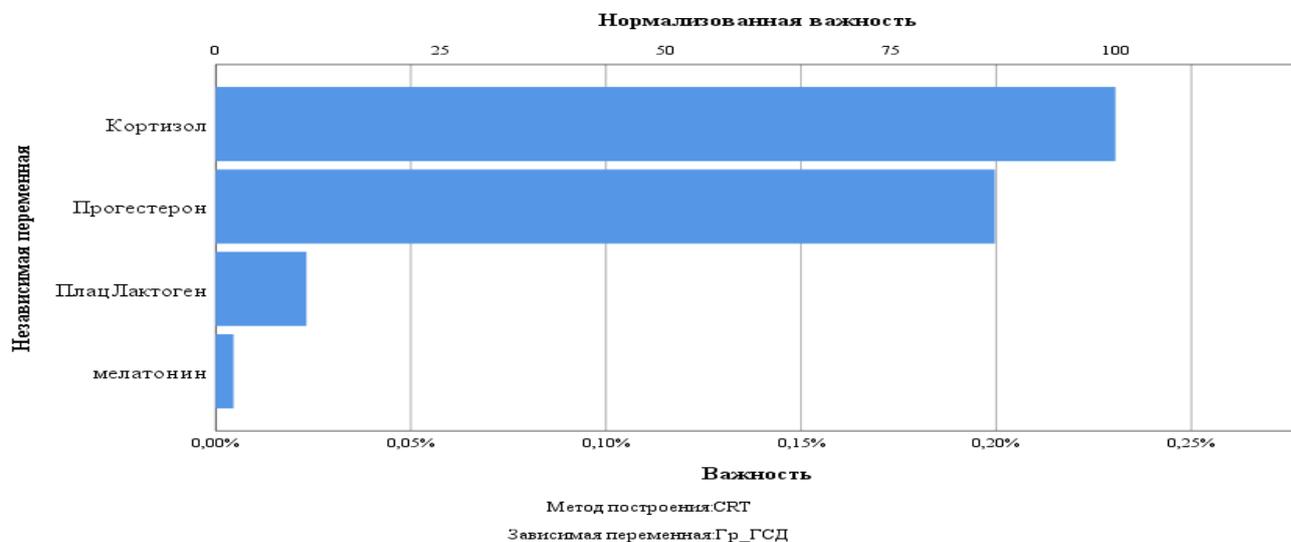


Рисунок 5 – Иерархия значимости показателей гормонального профиля в II триместре у беременных с ГСД, вынашивающих плодов мужского пола (многофакторный анализ «Деревья решений»)

В III триместре как у МД, так и ММ ведущие позиции в иерархии значимости принадлежали только прогестерону (100% в обоих случаях) (Рисунок 6а и 6б).

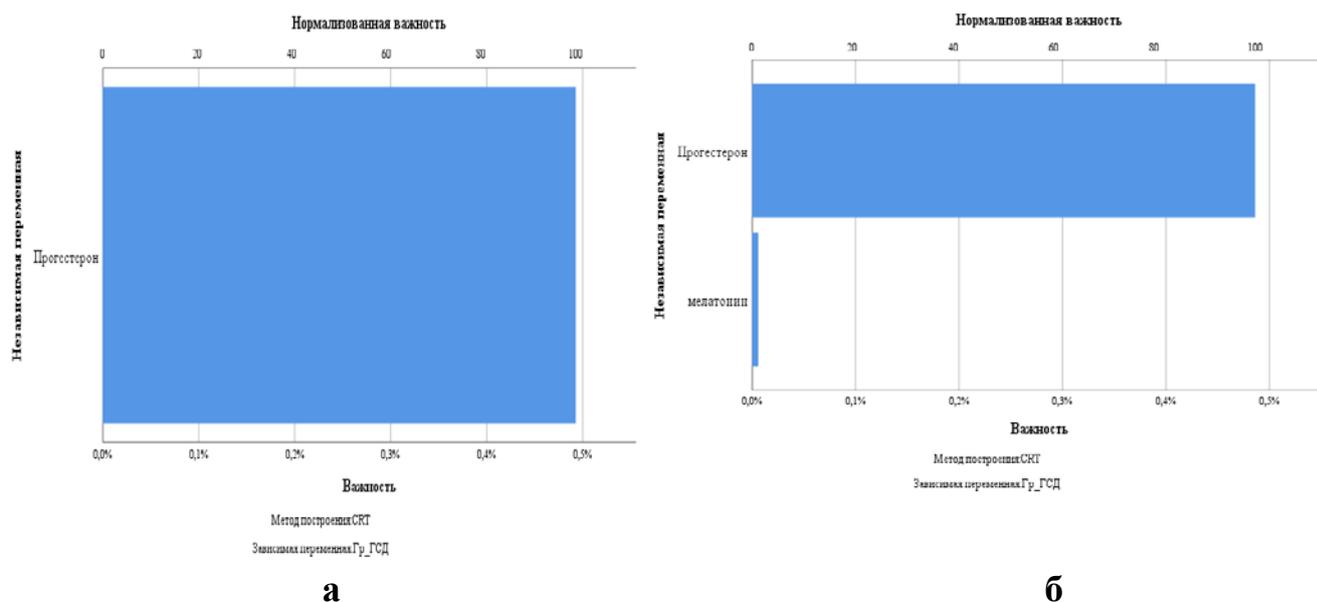


Рисунок 6 – Иерархия значимости показателей гормонального профиля в III триместре у беременных с ГСД, вынашивающих плодов женского (а) и мужского (б) пола (многофакторный анализ «Деревья решений»)

### **Резюме.**

Проведенный фрагмент исследования свидетельствовал о том, что на начальных этапах ФБ, независимо от пола плода, отмечается нарастание внутрисистемной интеграции в эндокринной системе матери между подсистемой стероидогенеза и стресс-либерирующими подсистемами, больше выраженная у матерей мальчиков. Напряжение стресс-либерирующих подсистем, направленное на повышение устойчивости ФСМПП, сохраняется в норме, как при вынашивании мальчиков, так и девочек на протяжении всех этапов беременности. Напротив, при ГСД в первом триместре у ММ в плеядах иерархии значимости гормональных показателей не присутствуют стресс-гормоны, что свидетельствует о снижении активации стресс-либерирующего звена гормонального статуса в отличие от МД; во втором триместре обнаруживаются ведущие позиции гормонов стресса и стероидных гормонов как в корреляционных плеядах, так и в нормализованной важности «Деревьев решений» как у МД, так и ММ, однако в третьем триместре внутрисистемная интеграция между стероидным и стресс-либерирующим звеньями гормонального статуса у ММ вновь ослабевает, что, по-видимому, является проявлением снижения стресс-устойчивости у данной категории беременных и является предиктором для формирования не только метаболических нарушений, но и многочисленных акушерских осложнений на данном этапе беременности.

### **3.2.2 Особенности обмен-ассоциированных ангиогенных факторов при физиологической беременности и гестационном сахарном диабете в зависимости от пола плода**

Как уже упоминалось выше, плацентарная ткань наиболее явно проявляет метаболические отклонения при ГСД, при этом повышение уровня сахара в крови

беременных сопровождается изменением продукции СЭФР, гормонов и цитокинов в материнском организме и организме плода имеющих большое значение для функционирования плаценты. Очевидно, что нормальное течение беременности невозможны без сбалансированной деятельности сосудов маточно-плацентарного русла, в регуляции деятельности которых активное участие принимают ангиогенные факторы роста и различные внутриклеточные субстанции [212, 213].

Известно также, что регуляция интенсивности кровотока в МППК осуществляется за счет полярного влияния преимущественно плацентарных вазоконстрикторов и вазодилататоров. При ГСД баланс этих регуляторов существенно меняется со смещением баланса в сторону вазоконстрикторов, в том числе, за счет повышенной избыточной активации симпатического отдела вегетативной нервной системы. В результате формируется нарушение гемодинамики, как центральной, так и локальной в маточно-плацентарном комплексе, Указанные нарушения являются патогенетическими звеньями формирования большинства акушерских осложнений [170, 169].

В связи с этим проанализирована продукция эндотелина-1 и ангиотензина-II. Установлено, что у беременных I и II клинических групп ближе к III триместру регистрировалось повышение продукции ангиотензина-II на 31,7% ( $p=0,02$ ) за гестационный период. При ГСД в I триместре выявлены статистически значимо более высокие абсолютные значения эндотелина-I преимущественно у MM (IIa группа) ( $p=0,04$ ) (Таблица 15).

Таким образом, при ГСД установлено значимое преобладание уровней ангиотензина-II и эндотелина-1 у MM.

Кроме выше упомянутых констрикторов (ангиотензина-II и эндотелина-I) в основе формирования большинства акушерских осложнений лежит нарушение продукции ФРП (фактора роста плаценты), СЭФР-А (сосудисто-эндотелиального фактора роста-А), ЭФР (эпидермального фактора роста), а также ФНО (фактора некроза опухоли).

Таблица 15 – Уровни вазопрессорных факторов у пациенток с неосложненной беременностью и гестационным сахарным диабетом с учетом фактора «пол плода» (Me (Q1-Q3))

Параметр	Гестационный сахарный диабет n=328		Неосложненная беременность n=314	
	МД n=176	ММ n=152	МД n=156	ММ n=158
11-13 недель				
<b>Ангиотензин (пг/мл)</b>	42,28 (29,54-67,03)	59,98 (48,46-85,43)	39,26 (21,04-59,42)	32,65 23,75,67-56,41)
<b>Эндотелин 1 (ммоль/мл)</b>	0,86 (0,53-1,27)	2,43 (0,72-2,95)■	0,47 (0,15-0,72)	0,44 (0,32-0,81)
20-22 недели				
<b>Ангиотензин (пг/мл)</b>	45,07 (27,67-64,61)	43,15 (24,79-71,29)	64,16 (43,22-81,67)	48,23 (25,12-63,87)○
<b>Эндотелин 1 (ммоль/мл)</b>	0,91 (0,58-1,24)	0,95 (0,55-2,48)	0,88 (0,48-1,29)	0,65 (0,41-1,03)
30-32 недели				
<b>Ангиотензин (пг/мл)</b>	61,28 (35,23-98,97)	98,75 (51,35-139,27)	64,87 (41,72-103,34)	68,21 (42,73-86,43)
<b>Эндотелин 1 (ммоль/мл)</b>	0,78 (0,41-1,26)	1,32 (0,85-1,79)*	0,98 (0,52-1,24)	1,24 (0,58-2,06)●

Примечания

1 \* - статистическая значимость ( $p < 0,05$ ) внутригрупповых различий в пределах одного триместра между ММ и МД, ● - статистическая значимость ( $p < 0,05$ ) внутригрупповых различий в пределах одного триместра между ММ и МД, ■ - статистическая значимость ( $p < 0,05$ ) межгрупповых различий в пределах одного триместра, ◆ - статистическая значимость ( $p < 0,05$ ) внутригрупповых различий между 1 и 3 триместром, ○ - статистическая значимость ( $p < 0,05$ ) внутригрупповых различий между 2 и 3 триместром;

2 ММ - матери мальчиков, МД - матери девочек

Установлено, что при ФБ с увеличением гестационного срока, независимо от пола плода, отмечалось повышение уровней СЭФР-А. Уровни данного фактора во II и в III триместрах были значимо выше у ММ ( $p=0,04$  и  $p=0,04$  соответственно) (Таблица 16).

Абсолютные значения ЭФР в случае ФБ были также значимо выше у МД (II группа) ( $p=0,03$  для II триместра и  $p=0,04$  для III триместра). По мере

приближения срока обнаружено уменьшение уровней ЭФР как у ММ, так и у МД ( $p=0,03$  и  $p=0,04$  соответственно).

Таблица 16 – Уровни сосудисто-эндотелиальных факторов при неосложненной беременности и гестационном сахарном диабете в зависимости от фактора «пол плода» (Me (Q1-Q3))

Показатели (пг/мл)	Физиологическая беременность n=314			
	20-22 недели		30-32 недели	
	МД n=176	ММ n=152	МД n=176	ММ n=152
<b>Сосудисто-эндотелиальный ФР-А</b>	39,41 (19,45-58,71)*	55,23 (38,94-68,12)	69,43 (52,15-87,98)*/♦	75,88 (56,48-96,54)
<b>Эпидермальный ФР</b>	301,29 (247,33-395,6) *	354,12 (296,21-397,39)	225,78 (173,2-297,1) */♦	249,81 (185,3-298,4)
<b>Фактор роста плаценты</b>	65,36 (39,5,6-116,5) *	91,78 (68,21-115,78)	445,31 (294,7-601,9)*/♦	745,93 (647,2-815,6)♦
	Гестационный сахарный диабет n=328			
<b>Сосудисто-эндотелиальный ФР -А</b>	69,8 (45,14-106,15) *	214,85 (95,59-274,53)	142,14 (96,5- 187,1) */♦	326,05 (175,14-442,71)♦
<b>Эпидермальный ФР</b>	334,09 (294,16-379,15)	228,64 (169,86-288,19)	229,26 (198,65-271,35)*	128,68 (136,55-218,69)
<b>Фактор роста плаценты</b>	35,42 (24,45-73,89) *	58,31 (24,5-114,56)	498,47 (349,12-605,32)♦	536,75 (439,02-921,87)♦

Примечания:

1 \* - статистическая значимость отличий показателей между матерями девочек и мальчиков в рамках одного триместра ( $p<0,05$ ); ♦ - статистическая значимость отличий показателей в рамках одного пола в динамике беременности ( $p<0,05$ );

2. ММ - матери мальчиков, МД-матери девочек; ФР – фактор роста.

Для адекватного развития плаценты необходима определенная последовательность биохимических реакций, аранжированных медиаторной поддержкой ангиогенных факторов. К числу таких медиаторов относится ФРП, ответственный за морфогенез плацентарной ткани и интенсивность кровотока в

плаценте. У женщин с ГСД в зависимости от фактора «пол плода» по мере нарастания гестационного срока отмечалось увеличение уровня ФРП в материнской крови как у МД (в 12,8 раза,  $p=0,001$ ), так и ММ (в 14,2 раза,  $p=0,001$ ), однако при сравнении подгрупп с разным полом плода абсолютные значения ФРП были значимо выше у МД ( $p=0,04$ ).

У беременных с ГСД (ММ и МД), по мере увеличения гестационного срока, было обнаружено повышение уровня СЭФР-А ( $p=0,02$  и  $p=0,03$ ). Абсолютные значения этого показателя при ГСД были в среднем в 2,8 раза выше по сравнению с ФБ. В зависимости от пола плода уровень СЭФР-А у МД в 4,6 раза была выше, чем у ММ.

Проведенный фрагмент исследования свидетельствует о более выраженных колебаниях уровней эндотелиальных факторов в динамике гестации именно у МД.

### **3.2.3 Влияние пола плода на продукцию цитокинов в материнском организме при физиологической и осложненной беременности**

Известно, что в процессе физиологической и осложненной беременности цитокиновый баланс претерпевает существенные изменения. В особой мере эта трансформация затрагивает пациенток с ГСД. К числу гестационно-ассоциированных цитокинов, влияющих на развитие соединительной ткани у эмбриона относится ФНО- $\alpha$ , который оказывает влияние на развитие соединительной ткани в хорионе за счет транзиторной активации фермента коллагеназы. В случае ФБ регистрировалось значимое увеличение уровня ФНО- $\alpha$  преимущественно у ММ ( $p=0,02$ ) (Таблица 17). При ГСД с увеличением гестационного срока отмечалось нарастание уровня ФНО- $\alpha$  как у ММ, так и у МД.

В процессе оценки показателей ИЛ-1 $\beta$  в I и II клинических группах установлено его снижение к окончанию гестационного срока преимущественно у МД ( $p=0,04$ ), тогда как у ММ, напротив, выявлялось его значимое повышение

( $p=0,03$ ). С экспрессией ИЛ-1 $\beta$  непосредственно связана продукция противовоспалительного цитокина ИЛ-6. Его уровни были выше у ММ во II триместре гестации ( $p=0,01$ ); с увеличением гестационного срока он уменьшался как у ММ, так и у МД ( $p=0,04$  и  $p=0,02$ ).

Таблица 17 – Уровни цитокинов у пациенток с неосложненной беременностью и гестационным сахарным диабетом в зависимости от фактора «пол плода» (Me (Q1-Q3))

Показатели (пг/мл)	Физиологическая беременность (n=314)			
	20-22 недели		30-32 недели	
	МД (n=176)	ММ (n=152)	МД (n=176)	ММ (n=152)
<b>ФНО <math>\alpha</math></b>	6,2 (3,7-7,8)	6,9 (5,3-8,32)	4,5 (3,2-6,1)	8,1 (5,9-9,8) $\blacklozenge$
<b>ИЛ - 1<math>\beta</math></b>	98,85 (78,23-124,68)*	152,41 (124,55-181,23)	61,54 (51,02-72,64) $\blacklozenge$	125,77 (98,14-175,03) $\blacklozenge$
<b>ИЛ - 6</b>	4,2 (3,4-9,1)*	8,9 (3,8-14,8)	3,4 (2,9-4,2) $\blacklozenge$	4,3 (3,1-5,9)
<b>ИЛ - 10</b>	0,4 (0,2-1,3)*	2,6 (1,4-3,3)	1,3 (0,9-1,6) $\blacklozenge$	0,9 (0,5-1,8) $\blacklozenge$
<b>ИЛ - 12</b>	2,3 (1,4-2,9) *	7,8 (5,4-9,7)	3,2 (2,4-4,9) $\blacklozenge$	4,5 (3,4-5,9) $\blacklozenge$
	Гестационный сахарный диабет (n=328)			
<b>ФНО <math>\alpha</math></b>	6,4 * (4,5-8,9)	7,9 (5,7-9,4)	8,2 (5,4-9,7)	8,9 (6,7-10,2)
<b>ИЛ - 1<math>\beta</math></b>	411,2 (178,2-521,3)*	521,5 (325,4-812,9)	98,7 (76,2-185,4) $\blacklozenge$	189,2 (96,1-324,7) *
<b>ИЛ - 6</b>	12,5 (9,3-35,7)*	21,1 (15,9-42,3)	3,8 (2,6-4,9) $\blacklozenge$	5,2 (4,8-6,5)*/ $\blacklozenge$
<b>ИЛ - 10</b>	0,6 (0,3-0,8)*	2,3 (1,4-3,9)	2,4 (1,6-4,1)	2,1 (1,2-2,9) $\blacklozenge$
<b>ИЛ - 12</b>	1,2 (0,9-1,5)	9,8 (7,5-12,4)*	2,5 (1,2-4,1) $\blacklozenge$	4,8 (2,8-6,5) */ $\blacklozenge$

Примечания

1 \* - статистическая значимость отличий показателей между ММ и МД в рамках одного триместра ( $p<0,05$ );  $\blacklozenge$  - значимость отличий в рамках одного пола в динамике беременности ( $p<0,05$ );

2 ФНО – фактор некроза опухоли; ИЛ - интерлейкин.

Аналогичная зависимость регистрировалась у беременных с ГСД: к концу беременности уровень ИЛ-6 уменьшался как у МД ( $p=0,04$ ), так и у ММ ( $p=0,03$ ).

Наибольшие абсолютные его уровни регистрировались во II триместре у МД ( $p=0,04$ ).

Как при неосложненной беременности, так и при ГСД у МД, как и в случае с ИЛ-1 $\beta$ , регистрировалось увеличение уровня ИЛ-10 во II триместре ( $p=0,03$ ); в III триместре обнаруживалось его постепенное снижение ( $p=0,01$ ), тогда как у ММ к окончанию гестационного срока регистрировалось нарастание уровня ИЛ-10 ( $p=0,02$ ). При ГСД наибольшие уровни ИЛ-10 выявлялись у ММ во II триместре ( $p=0,01$ ) с последующим его снижением в конце беременности ( $p=0,01$ ), тогда как у ММ отмечалось постепенное повышение уровня ИЛ-10 на заключительных этапах беременности ( $p=0,04$ ).

К числу гестационно-значимых провоспалительных цитокинов, опосредующих клеточный иммунитет, относится ИЛ-12. Его уровень ко II триместру гестации у МД повышался в 4,1 раза ( $p=0,01$ ) К концу беременности выявлялось его снижение ( $p=0,02$ ). Напротив, у ММ наблюдалось постепенное увеличение уровня ИЛ-12 к концу гестационного срока ( $p=0,04$ ). В обеих клинических группах абсолютные значения ИЛ-12 были значимо выше у ММ во II и в III триместрах ( $p=0,04$  и  $p=0,03$ ).

С увеличением срока беременности у ММ отмечалось снижение ИЛ-12 в 2 раза ( $p=0,04$ ), тогда как у МД регистрировалось его повышение также в 2 раза ( $p=0,03$ ).

В процессе проведения корреляционного анализа между ангиогенными факторами, цитокинами и гормонами было установлено, что для МД были характерны сильные отрицательные связи между показателями эстриола и СЭФР-А ( $r=-0,735$ ), ФРП ( $r=-0,712$ ) ( $p=0,04982$ ). Также у МД обнаружены отрицательные связи средней силы между уровнями эстриола, ИЛ-10 ( $r=-0,721$ ) и ИЛ-1 $\beta$  ( $r=-0,634$ ), положительные связи средней силы имели между прогестероном и ИЛ-12 ( $r=0,845$ ), ИЛ-1 $\beta$  ( $r=0,729$ ), ИЛ-6 ( $r=0,727$ ).

У ММ выявлены отрицательные связи (средней силы): «плацентарный лактоген» - ФРП» ( $r=-0,726$ ), «плацентарным лактоген - СЭФР-А» ( $r=-0,673$ ), а также сильная положительная связь «ФРП – прогестерон» ( $r=0,714$ ).

**Резюме.**

Результаты проведенного фрагмента исследования свидетельствуют о существовании отличий в изменениях продукции уровней некоторых сосудисто-эндотелиальных факторов и цитокинов в зависимости от фактора «пол плода» как при неосложненной беременности, так и при ГСД: у ММ выявлена более интенсивная их продукция, что свидетельствует о более выраженном иммунологическом и про-воспалительном ответе материнского организма на инициацию гестационного процесса. По-видимому, специфика такого отклика в связана с особенностями гормонального контроля в условиях вынашивания плодов разного пола.

**3.2.4 Особенности показателей формулы крови у пациенток в зависимости от характера течения беременности и пола плода**

В процессе анализа основных показателей крови (число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, показатели гематокрита, гемоглобина и СОЭ) статистически значимые отличия были выявлены только по числу тромбоцитов (Таблица 18): в I триместре ФБ они были выше у ММ ( $p=0,01$ ), тогда как в III триместре – у МД ( $p=0,02$ ).

При ГСД прослеживалась та же закономерность в I ( $p=0,02$ ) и III триместрах ( $p=0,03$ ). Более высокие значения СОЭ выявлены у МД на начальных этапах гестации в I триместре ( $p=0,01$ ) (Таблица 19).

Таблица 18 – Показатели формулы крови пациенток при неосложненной беременности в зависимости от пола плода

Гестационный срок	11-13 недель		20-22 недели		30-32 недели	
	МД n=156	ММ n=158	МД n=156	ММ n=158	МД n=156	ММ n=158
Эритроциты $10^{12}/л$	<b>4,0</b> [3,7 – 4,6]	<b>4,0</b> [3,7 – 4,5]	<b>4,1</b> [3,7 – 4,6]	<b>4,2</b> [3,8 – 4,7]	<b>4,1</b> [3,7 – 4,6]	<b>4,0</b> [3,7 – 4,5]
Лейкоциты $10^9/л$	<b>8,7</b> [7,6 – 10,2]	<b>9,0</b> [7,6 – 10,6]	<b>9,2</b> [7,9 – 10,6]	<b>9,1</b> [7,7 – 9,1]	<b>9,0</b> [7,8 – 10,5]	<b>8,9</b> [7,8 – 10,1]
Гемоглобин г/л	<b>118,0</b> [115,0 – 121,0]	<b>117,0</b> [113,0 – 121,0]	<b>117,0</b> [114,0 – 121,0]	<b>116,0</b> [113,0 – 120,0]	<b>117,0</b> [114,0 – 120,0]	<b>117,0</b> [113,0 – 120,0]
Гематокрит %	<b>0,4</b> [0,3 – 0,4]	<b>0,4</b> [0,3 – 0,4]	<b>0,4</b> [0,3 – 0,4]	<b>0,4</b> [0,3 – 0,4]	<b>0,4</b> [0,3 – 0,4]	<b>0,4</b> [0,3 – 0,4]
Тромбоциты $10^9/л$	<b>246,0</b> [199,0 – 325,0]	<b>265,0</b> [197,0 – 318,0] <b>371</b>	<b>273,0</b> [205,0 – 344,0]	<b>272,0</b> [202,0 – 320,0]	<b>285,5</b> [208,0 – 345,0]	<b>263,0</b> [199,5 – 334,0] <b>p=0,0482</b>
СОЭ мм/ч	<b>25,0</b> [20,0 – 29,0]	<b>22,0</b> [19,0 – 27,0]	<b>23,0</b> [19,0 – 29,0]	<b>23,0</b> [19,0 – 29,0]	<b>23,0</b> [20,0 – 28,0]	<b>24,0</b> [19,0 – 28,0]

Примечания

1 ММ - матери мальчиков, МД - матери девочек;

2 жирным курсивом выделены статистически значимые отличия одноименных показателей у ММ и МД в рамках одного триместра ( $p < 0,05$ ).

Особое внимание при рассмотрении механизмов формирования ГСД уделяется свертывающей системе, поскольку от эффективности ее функционирования зависит профилактика гестационных кровотечений в ФСМП.

Таблица 19 – Показатели формулы крови пациенток при гестационном сахарном диабете в зависимости от пола плода

Срок беременности	11-13 недель		20-22 недели		30-32 недели	
	МД n=176	ММ n=152	МД n=176	ММ n=152	МД n=176	ММ n=152
Эритроциты $10^{12}/л$	<b>4,7</b> [4,0 – 4,9]	<b>4,3</b> [3,9 – 4,6]	<b>4,4</b> [3,8 – 4,7]	<b>4,2</b> [3,7 – 4,7]	<b>4,2</b> [3,7 – 4,6]	<b>4,2</b> [3,7 – 4,6]
Лейкоциты $10^9/л$	<b>7,8</b> [6,9 – 9,8]	<b>9,3</b> [7,6 – 9,6] <b>p=0,03</b>	<b>8,9</b> [7,6 – 10,4]	<b>9,1</b> [7,7 – 10,3]	<b>8,9</b> [7,7 – 10,3]	<b>9,1</b> [7,9 – 10,6]
Гемоглобин г/л	<b>116,5</b> [113,5 – 121,5]	<b>115,0</b> [111,5 – 119,5]	<b>116,0</b> [113,0 – 119,0]	<b>116,0</b> [113,0 – 120,0]	<b>116,0</b> [113,0 – 119,0]	<b>116,0</b> [112,5 – 120,0]
Гематокрит %	<b>0,4</b> [0,3 – 0,4]	<b>0,4</b> [0,3 – 0,4]	<b>0,4</b> [0,3 – 0,4]	<b>0,4</b> [0,3 – 0,4]	<b>0,4</b> [0,3 – 0,4]	<b>0,4</b> [0,3 – 0,4]
Тромбоциты $10^9/л$	<b>275,0</b> [222,0 – 320,0]	<b>298,0</b> [200,0 – 355,0] <b>p=0,04</b>	<b>267,5</b> [207,0 – 327,0]	<b>259,0</b> [198,0 – 320,0]	<b>279,0</b> [221,0 – 335,0]	<b>267,5</b> [202,0 – 338,5]
СОЭ мм/ч	28,5 [21,5 – 30,5]	23,5 [21,0 – 9,0] <b>p=0,01</b>	25,5 [20,0 – 29,0]	23,0 [18,0 – 27,0]	25,0 [20,0 – 28,0]	24,0 [19,0 – 27,5]

Примечания

1 ММ - матери мальчиков, МД - матери девочек;

2 жирным курсивом выделены статистически значимые отличия одноименных показателей у ММ и МД в рамках одного триместра ( $p < 0,05$ ).

У женщин с ФБ зарегистрированы значимо более высокие значения Д-димера в случае ПМП во II триместре беременности ( $p=0,04$ ). Выявлены также значимо более высокие показатели фибриногена ( $p=0,01$ ) и РФМК ( $p=0,01$ ) в I и III триместрах беременности у ММ (Таблица 20).

Таблица 20 – Показатели коагулограммы при неосложненной гестации в зависимости от пола плода

Срок беременности	11-13 недель		20-22 недели		30-32 недели	
	МД n=156	ММ n=158	МД n=156	ММ n=158	МД n=156	ММ n=158
<b>D/д-р</b> (нг/мл)	1,5 [0,9 – 2,5]	1,6 [1,0 – 2,2]	1,5 [0,8 – 2,1]	1,7 [0,9 – 2,5]	1,8 [1,0 – 2,5]	1,7 [0,8 – 2,2]
<b>AЧТВ</b> (сек)	30,2 [27,0 – 34,3]	30,7 [27,6 – 34,6]	30,9 [27,5 – 34,1]	30,6 [27,5 – 34,0]	31,3 [28,4 – 34,9]	30,8 [29,3 – 35,8]
<b>ПВ,</b> (сек)	11,5 [10,6 – 12,4]	11,5 [10,6 – 12,5]	11,6 [10,5 – 12,4]	11,5 [10,4 – 12,6]	11,5 [10,6 – 12,6]	11,2 [10,5 – 12,8]
<b>ТВ,</b> (сек)	16,8 [13,6 – 19,7]	16,8 [13,0 – 21,6]	17,8 [14,2 – 20,8]	18,0 [14,0 – 21,9]	17,8 [13,6 – 21,4]	18,2 [16,3 – 22,7]
<b>Ф/Г,</b> (г/л)	3,9 [2,2 – 5,3]	4,1 [3,2 – 5,1]	3,7 [2,4 – 5,3]	3,6 [2,3 – 5,2]	4,6 [2,5 – 5,3]	3,3 [2,0 – 4,7] <b>p=0,0126</b>
<b>РФМК-Т,</b> (мг%)	10,6 [6,4 – 15,2]	12,3 [10,1 – 14,4]	10,3 [7,4 – 13,8]	11,2 [8,7 – 14,6]	12,2 [8,1 – 15,0]	10,7 [6,8 – 14,8]
<b>МНО,</b> (МЕ)	0,9 [0,9 – 1,0]					

Примечания

1 ММ - матери мальчиков, МД - матери девочек;

2 жирным курсивом выделены статистически значимые отличия одноименных показателей у ММ и МД в рамках одного триместра ( $p < 0,05$ );

3 D – димер, ПВ – протромбиновое время, ТВ – тромбиновое время, Ф/Г - фибриноген

При ГСД в I триместре у МД выявлены значимо более высокие значения D-димера ( $p=0,0435$ ), фибриногена ( $p=0,03$ ) и РФМК ( $p=0,01$ ), тогда как в III триместре они преобладали у ММ (Таблица 21).

Таким образом, согласно результатам проведенного фрагмента исследования более высокая активность коагуляционного звена гемостаза у беременных с ГСД отмечается в I триместре у МД, тогда как в III триместре – у ММ.

Таблица 21– Показатели коагулограммы при гестационном сахарном диабете ости в зависимости от пола плода

Срок беременности	11-13 недель		20-22 недели		30-32 недели	
	МД n=176	ММ n=152	МД n=176	ММ n=152	МД n=176	ММ n=152
<b>D/д-р</b> (нг/мл)	<b>2,0</b> [1,2 – 2,6]	<b>1,7</b> [0,8 – 2,2]	<b>1,7</b> [0,9 – 2,5]	<b>1,4</b> [0,7 – 2,4]	<b>1,6</b> [0,9 – 2,2]	<b>1,5</b> [0,9 – 2,4]
<b>AЧТВ</b> (сек)	<b>28,8</b> [25,4 – 34,9]	<b>30,8</b> [29,3 – 35,8]	<b>30,6</b> [27,7 – 34,3]	<b>30,7</b> [27,0 – 34,6]	<b>32,2</b> [27,9 – 35,2]	<b>31,4</b> [27,6 – 34,6]
<b>ПВ,</b> (сек)	<b>11,1</b> [9,9 – 12,4]	<b>11,2</b> [10,5 – 12,8]	<b>11,7</b> [10,4 – 12,6]	<b>11,3</b> [10,3 – 12,5]	<b>11,5</b> [10,5 – 12,6]	<b>11,4</b> [10,5 – 12,4]
<b>ТВ,</b> (сек)	<b>17,1</b> [12,3 – 20,7]	<b>18,2</b> [16,3 – 22,7]	<b>17,0</b> [13,7 – 19,9]	<b>17,8</b> [14,2 – 21,1]	<b>18,0</b> [14,5 – 21,0]	<b>18,2</b> [15,1 – 21,3]
<b>Ф/Г,</b> (г/л)	<b>5,6</b> [4,6 – 6,1]	<b>3,8</b> [2,0 – 4,7]	<b>3,8</b> [2,2 – 5,0]	<b>3,4</b> [2,3 – 4,6]	<b>3,8</b> [2,3 – 5,3]	<b>3,5</b> [2,3 – 5,0]
<b>РФМК-Т,</b> (мг%)	<b>12,8</b> [8,6 – 16,6]	<b>10,7</b> [6,8 – 14,8]	<b>11,8</b> [8,2 – 15,2]	<b>11,9</b> [8,2 – 14,6]	<b>11,7</b> [8,4 – 15,1]	<b>11,1</b> [7,9 – 15,2]
<b>МНО,</b> (МЕ)	<b>0,9</b> [0,8 – 1,0]	<b>0,9</b> [0,9 – 1,0]				

Примечания:

1 ММ - матери мальчиков, МД - матери девочек;

2 жирным курсивом выделены статистически значимые отличия одноименных показателей у ММ и МД в рамках одного триместра ( $p < 0,05$ );

3 D – димер, ПВ – протромбиновое время, ТВ – тромбиновое время, Ф/Г - фибриноген

### 3.3 Характеристики фетометрических параметров и гемодинамических показателей в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса при неосложненной беременности и гестационном сахарном диабете

В процессе изучения основных фетометрических характеристик (БПР, ОГ, ОЖ, ДП, ДБ) выявлен постепенный их прирост с увеличением гестационного срока как при ФБ, так и ГСД (Таблицы 22, 23).

При сравнении фетометрических параметров обследуемых с ФБ в I триместре регистрировались значимо более высокие показатели ОЖ и ДП у плодов мужского пола (М) ( $p=0,04$  и  $p=0,03$  соответственно) (Таблица 22).

У беременных с ГСД в эти же сроки и при такой же половой принадлежности плода параметр ОЖ был значимо выше по сравнению с ФБ ( $p=0,03$ ).

Таблица 22 – Особенности темпов роста плода в зависимости от его половой принадлежности при физиологической беременности

	11-13 недель		20-22 недели		30-32 недели	
	ЖПП n=156	МПП n=158	ЖПП n=156	МПП n=158	ЖПП n=156	МПП n=158
БПР	<b>35,0</b> [32,0 – 40,0]	<b>37,0</b> [33,0 – 43,0]	<b>39,0</b> [35,0 – 44,0]	<b>41,0</b> [33,0 – 43,0]	<b>75,0</b> [72,0 – 77,0]	<b>75,0</b> [56,5 – 77,0]
ОГ	<b>142,0</b> [124,0 – 146,0]	<b>143,0</b> [127,0 – 149,0]	<b>146,0</b> [130,0 – 160,0]	<b>150,0</b> [139,0 – 161,0]	<b>277,0</b> [266,0 – 283,0]	<b>275,5</b> [265,0 – 285,0]
ОЖ	<b>117,0</b> [106,0 – 129,0]	<b>122,0*</b> [118,0 – 136,0] <b>p=0,0428</b>	<b>128,0</b> [121,0 – 145,0]	<b>129,0</b> [116,0 – 143,0]	<b>255,0</b> [246,0 – 263,0]	<b>255,0</b> [242,0 – 265,0]
ДБ	<b>19,0</b> [16,0 – 23,0]	<b>20,0</b> [18,0 – 23,0]	<b>26,0</b> [22,0 – 29,0]	<b>27,0</b> [21,0 – 30,0]	<b>56,0</b> [52,0 – 57,0]	<b>56,0</b> [47,5 – 58,0]
ДП	<b>18,0</b> [16,0 – 26,0]	<b>23,0*</b> [16,0 – 24,0] <b>p=0,0218</b>	<b>27,0</b> [21,0 – 32,0]	<b>28,0</b> [23,0 – 35,0]	<b>53,0</b> [45,0 – 61,0]	<b>57,0</b> [52,0 – 63,0]

Примечания

1 БПР – бипариетальный размер головы; ОГ – окружность головы; ОЖ - окружность живота; ДБ – длина бедра; ДП – длина плеча; МПП-мужской пол плода; ЖПП-женский пол плода;

2 \* - статистическая значимость отличий одноименных показателей фетометрии у плодов с разным полом в рамках одного триместра; ▲ - статистическая значимость отличий одноименных показателей фетометрии у плодов одного пола в I и II триместрах; ● - статистическая значимость отличий одноименных показателей фетометрии у плодов одного пола в I и III триместрах; ■ - статистическая значимость отличий одноименных показателей фетометрии у плодов одного пола во II и III триместрах.

В третьем триместре у плодов мужского пола, по сравнению с женским, значимо более высокими отмечали показатели ОГ ( $p=0,04$ ). Остальные биометрические показатели значимо не отличались ( $p>0,05$ ) (Таблица 23).

Анализ фетометрических показателей свидетельствовал о более выраженных темпах роста плода у ММ. В этой же группе беременных чаще регистрировалась макросомия плода (64/152 (42,1%) у ММ против 34/176 (19,5%) у МД,  $p=0,026$ ).

Таблица 23 – Особенности темпов роста плода в зависимости от его половой принадлежности при гестационном сахарном диабете

	11-13 недель		20-22 недели		30-32 недели	
	ЖПП n=176	МПП n=152	ЖПП n=176	МПП n=152	ЖПП n=176	МПП n=152
БПР	<b>41,0</b> [38,0 – 47,0]	<b>43,0</b> [32,0 – 45,0]	<b>77,0</b> [72,0 – 83,0]	<b>78,0</b> [60,0 – 83,0]	<b>79,0</b> [75,0 – 84,0]	<b>80,0</b> [77,0 – 84,0]
ОГ	<b>151,0</b> [147,0 – 168,0]	<b>157,0</b> [142,0 – 170,0]	<b>283,0</b> [261,0 – 297,5]	<b>282,5</b> [220,5 – 304,5]	<b>287,0</b> [276,0 – 301,0]	<b>290,0*</b> [279,0 – 301,0] <b>p=0,0415</b>
ОЖ	<b>125,0</b> [119,0 – 146,0]	<b>132,0*</b> [121,0 – 154,0] <b>p=0,0351</b>	<b>266,5</b> [240,5 – 285,5]	<b>263,0</b> [203,0 – 290,0]	<b>272,5</b> [257,0 – 296,0]	<b>276,0</b> [260,0 – 294,0]
ДБ	<b>23,0</b> [20,0 – 33,0]	<b>26,0</b> [17,0 – 32,0]	<b>59,0</b> [52,5 – 63,0]	<b>58,0</b> [45,0 – 62,0]	<b>59,0</b> [56,0 – 64,0]	<b>60,0</b> [57,0 – 64,0]
ДП	<b>24,0</b> [19,0 – 31,0]	<b>25,0</b> [20,0 – 32,0]	<b>52,0</b> [47,0 – 56,0]	<b>52,0</b> [42,0 – 56,0]	<b>52,0</b> [50,0 – 56,0]	<b>53,0</b> [51,0 – 55,0]

Примечания

1 БПР – бипариетальный размер головы; ОГ – окружность головы; ОЖ - окружность живота; ДБ – длина бедра; ДП – длина плеча; МПП-мужской пол плода; ЖПП-женский пол плода;

2 \* - статистическая значимость отличий одноименных показателей фетометрии у плодов с разным полом в рамках одного триместра; ▲ - статистическая значимость отличий одноименных показателей фетометрии у плодов одного пола в I и II триместрах; ● - статистическая значимость отличий одноименных показателей фетометрии у плодов одного пола в I и III триместрах; ■ - статистическая значимость отличий одноименных показателей фетометрии у плодов одного пола в II и III триместрах.

Исследование интенсивности кровотока в материнских и плодовых сосудах является неотъемлемым элементом акушерского скрининга. Для этого используется метод доплерометрии. Особое значение это исследование имеет у пациенток с ГСД, при котором развивается поражение мелких сосудов плаценты,

формирование плацентарной болезни и, как следствие, нарушение интенсивности гемодинамических процессов.

В процессе анализа доплерометрических параметров (определяли показатели кривых скоростей кровотока (КСК) в правой и левой маточных, средней мозговой и пуповинной артериях) при у ФБ выявлено их соответствие референсным значениям (Таблица 24).

С увеличением гестационного срока в I и II клинических группах в сосудах МППК наблюдалось постепенное снижение показателей КСК (Pi) за счет активации резервных сосудов материнской и плодовой частей плаценты и увеличения диастолического компонента КСК.

Таблица 24 – Допплерометрические показатели кривых скоростей кровотока (Pi) в материнских и плодовых сосудах при физиологической беременности в зависимости от пола плода

	11-13 недель		20-22 недели		30-32 недели	
	МД n=156	ММ n=158	МД n=156	ММ n=158	МД n=156	ММ n=158
ПМА	<b>0,65</b> [0,63 – 0,81]	<b>0,71</b> [0,45 – 0,88] * p=0,01	<b>0,67</b> [0,55 – 0,94]	<b>0,69</b> [0,55 – 0,92]	<b>0,45</b> [0,38 – 0,79]	<b>0,56</b> [0,49 – 0,78] * p=0,04
ЛМА	<b>0,78</b> [0,63 – 0,87] ** p=0,04	<b>0,77</b> [0,66 – 0,89]	<b>0,75</b> [0,61 – 0,95] ** p=0,0208	<b>0,73</b> [0,57 – 0,91]	<b>0,62</b> [0,46 – 0,75] ** p=0,03	<b>0,53</b> [0,46 – 0,77]
АП	<b>1,16</b> [1,04 – 1,30]	<b>1,14</b> [0,94 – 1,26]	<b>1,07</b> [1,04 – 1,30]	<b>1,09</b> [1,03 – 1,30]	<b>1,04</b> [0,88 – 1,17]	<b>1,01</b> [0,91 – 1,16]
СМА	<b>1,50</b> [1,23 – 1,80]	<b>1,54</b> [1,33 – 1,76]	<b>1,55</b> [1,42 – 1,68]	<b>1,55</b> [1,40 – 1,71]	<b>1,60</b> [1,45 – 1,80]	<b>1,63</b> [1,47 – 1,81]

Примечания

1 ПМА – правая маточная артерия; ЛМА – левая маточная артерия; АП – артерия пуповины; СМА – средняя мозговая артерия; ММ-матери мальчиков; МД-матери девочек;

2 \* – статистическая значимость отличий одноименных показателей кровотока в у плодов с разным полом в рамках одного триместра; \*\* - статистическая значимость отличий показателей кровотока между правой и левой маточными артериями в пределах одного триместра и одного пола плода; ▲ – статистическая значимость отличий одноименных показателей кровотока у плодов одного пола в I и II триместрах; ● – статистическая значимость отличий одноименных показателей кровотока у плодов одного пола в I и III триместрах; ■ – статистическая значимость отличий одноименных показателей кровотока у плодов одного пола в II и III триместрах.

Однако при ГСД абсолютные значения  $P_i$  были выше по сравнению с аналогичными показателями при ФБ (Таблица 25).

В процессе сопоставления интенсивности кровотока в правых и левых отделах матки (в правой и левой маточных артериях) показатели КСК были ниже в справа, что свидетельствовало о более высоком диастолическом компоненте кровотока справа во всех триместрах ФБ преимущественно у МД (Пб группа), по-видимому, из-за более частого правостороннего расположения плаценты в данной (по половому диморфизму) подгруппе. У ММ (Па группа) преобладала функциональная симметрия в маточных артериях: справа и слева статистически значимо не отличались ( $p=0,06$ ).

Таблица 25 – Допплерометрические показатели кривых скоростей кровотока кровотока ( $P_i$ ) в материнских и плодовых при гестационном сахарном диабете в зависимости от пола плода

	11-13 недель		20-22 недели		30-32 недели	
	МД n=176	ММ n=152	МД n=176	ММ n=152	МД n=176	ММ n=152
ПМА	<b>1,64</b> [0,60 – 1,76]	<b>0,79</b> [0,37 – 0,59] * $p=0,0324$	<b>0,96</b> [0,60 – 1,14]	<b>0,84</b> [0,53 – 0,99]	<b>0,65</b> [0,50 – 0,96]	<b>0,75</b> [0,68 – 0,84] * $p=0,04$
ЛМА	<b>1,12</b> [0,90 – 1,70] ** $p=0,04$	<b>0,88</b> [0,40 – 0,57] * $p=0,01$	<b>0,62</b> [0,49 – 0,83] ** $p=0,01$	<b>0,63</b> [0,49 – 0,87] ** $p=0,01$	<b>0,64</b> [0,52 – 0,80]	<b>0,78</b> [0,60 – 0,86] * $p=0,03$
АП	<b>1,18</b> [0,80 – 1,20]	<b>1,14</b> [0,70 – 1,18]	<b>1,09</b> [0,90 – 1,22]	<b>1,06</b> [0,83 – 1,22]	<b>1,02</b> [0,87 – 1,18]	<b>0,93</b> [0,90 – 1,21]
СМА	<b>1,60</b> [1,40 – 1,80]	<b>1,63</b> [1,30 – 1,70]	<b>1,62</b> [1,40 – 1,91]	<b>1,58</b> [1,40 – 1,79]	<b>1,69</b> [1,50 – 1,89]	<b>1,70</b> [1,41 – 1,88]

Примечания

1 ПМА – правая маточная артерия; ЛМА – левая маточная артерия; АП – артерия пуповины; СМА – средняя мозговая артерия; ММ-матери мальчиков; МД-матери девочек;

2 \* – статистическая значимость отличий одноименных показателей кровотока в у плодов с разным полом в рамках одного триместра; \*\* - статистическая значимость отличий показателей кровотока между правой и левой маточными артериями в пределах одного триместра и одного пола плода; ▲ – статистическая значимость отличий одноименных показателей кровотока у плодов одного пола в I и II триместрах; ● – статистическая значимость отличий одноименных показателей кровотока у плодов одного пола в I и III триместрах; ■ – статистическая значимость отличий одноименных показателей кровотока у плодов одного пола в II и III триместрах.

Напротив, у беременных с ГСД регистрировался более выраженный вазоспазм в ипсилатеральной (на той же стороне где плацента) маточной артерии, обуславливающий повышение суммарного периферического сопротивления на плацентарной половине матки преимущественно у МД (Iб группа) в I и II триместрах ( $p=0,02$  и  $p=0,03$  соответственно) и у ММ (Iа группа) во II триместре ( $p=0,01$ ) также в связи с областью преимущественного расположения плаценты (левостороннее и амбилатеральное ее расположение плаценты чаще регистрировалось у ММ, о чем будет сказано подробнее ниже).

При оценке показателей кровотока в рамках одного триместра было установлено повышение  $P_i$  в ПМА преимущественно у ММ как при ФБ ( $p=0,03$ ), так и при ГСД ( $p=0,01$ ). У МД фиксировались большие показатели  $P_i$  в левой маточной артерии ( $p=0,02$ ). В III триместре статистически значимые отличия имелись в обеих клинических группах: более высокие показатели  $P_i$  выявлялись в правой маточной артерии ( $p=0,01$  и  $0,02$  соответственно).

### **3.4 Роль морфо-функциональных асимметрий в плодo-материнских отношениях при физиологической беременности и гестационном сахарном диабете в зависимости от пола плода**

В контексте проводимых исследований касательно патогенетической основы ГСД требует обязательного учета закона сохранения структурной организации, а также принципа анатомо-функционального соответствия. Этот закон свидетельствует о существовании организменных констант. К числу таких констант в полной мере относится доминантно-асимметричный принцип морфо-функциональной организации биологических систем, относящийся к индивидуальным конституциональным признакам.

Известно, что специфика латеральной морфофункциональной организации репродуктивных процессов у женщин, начиная с пубертатного периода, заключается в цикличности и повторяемости однотипно латерализованных доминантных овуляторных функциональных подсистем в условиях

менструальных циклов, которые при наступлении беременности трансформируются в ФСМПП. Объединяющим элементом этих систем принято считать однополушарную доминанту мозга.

Предваряет гестационные МФА латерализация овуляторно-менструальных циклов: в процессе созревания яйцеклетки в доминантном (преимущественно правом) яичнике ежемесячно формируется доминантный (преимущественно правоориентированный) афферентно-эфферентный рефлекторный контур, в рамках которого при наступлении беременности реализуется большинство гестационных функциональных механизмов по уже отработанному циклами пути.

### **3.4.1 Характеристики плацентарной латерализации у женщин с физиологической беременностью и гестационным сахарным диабетом с учетом половой принадлежности вынашиваемого плода**

С целью изучения характера плацентарной латерализации из протоколов ультразвуковых исследований были выбраны сведения о расположении плаценты относительно срединной линии. Учитывались следующие градации расположения: правостороннее (Апл), левостороннее (Лпл) и амбилатеральное (Апл) (Рисунок 7).

В процессе анализа данных было обнаружено, что у ММ в обеих клинических группах доминировала Апл (58,09%) ( $p=0,04$ ), в то время как у МД, чаще обнаруживали Ппл (47,21%) ( $p=0,02$ )

Таким образом, доминирование амбилатерального расположения плаценты, выявляющееся в большем проценте у ММ, свидетельствует о преобладании процессов анатомо-функциональной симметрии в матке во время гестации, тогда как для МД более характерна функциональная асимметрия.

Субстратом для обеспечения процессов симметрии-асимметрии является преимущественное гемодинамическое обеспечение маточно-плацентарного комплекса из бассейна правой или левой маточных артерий – при в

латерализованном расположении плаценты и обеих маточных артерий – при амбилатеральном ее расположении.

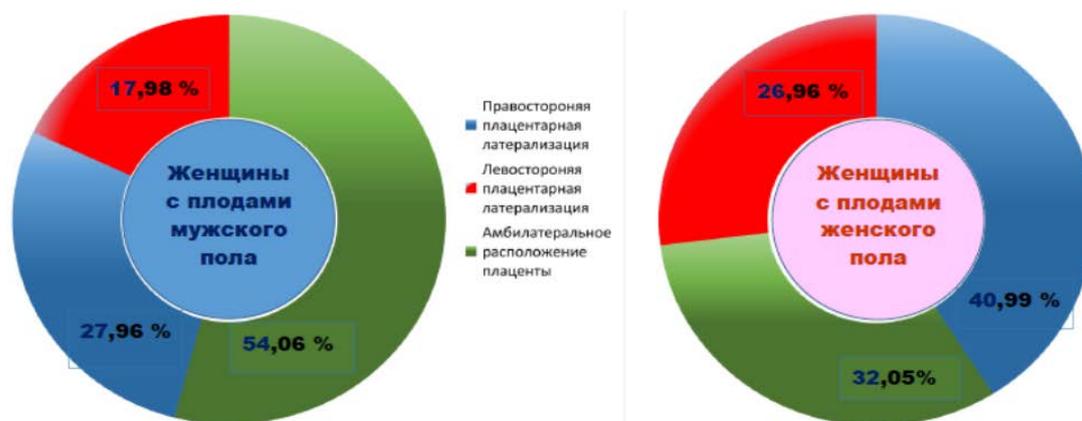


Рисунок 7 – Характеристики плацентарной латерализации у беременных с плодами различного пола

Преобладание процессов функциональной симметрии у ММ связано, по-видимому, с большими трофическими потребностями ФСМПП при вынашивании плодов мужского пола. [221, 197, 99, 198, 224, 60, 265, 295].

### 3.4.2 Характеристики различных форм маточных контракций у женщин с неосложненной беременностью и гестационным сахарным диабетом в зависимости от пола плода

Исследованиями в области акушерства и, в частности, в репродуктивной физиологии было показано, что с наступлением гестации между плодом и матерью через канал связи «маточно-плацентарный комплекс» осуществляется непрерывный взаимный процесс информационного и энергетического обмена – сигналинга, реализующегося по типу обратной связи. Кроме того сигналингу принадлежит обучающая роль, позволяющая плоду формировать собственные регуляторные механизмы. Если в процессе плодо-материнского взаимодействия возникает гемодинамическая дисфункция (региональная или системная), то

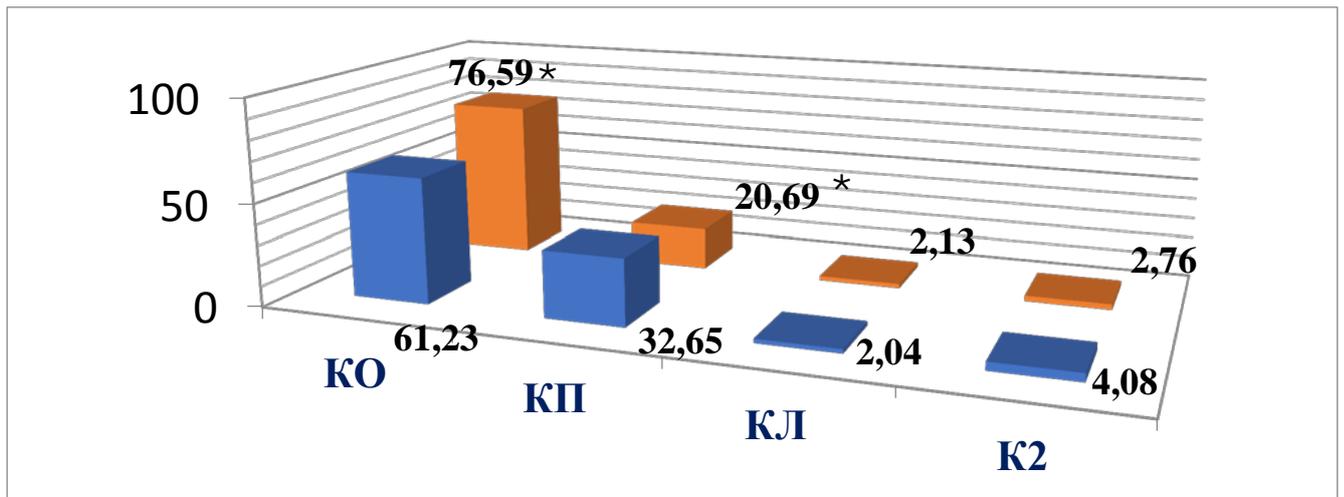
включается компенсаторный механизм в виде активации сократительной активности матки, являющейся неотъемлемым функциональным элементом «маточно-плацентарной помпы», деятельность которой заключается в поддержании оптимума гемодинамических процессов и трансплацентарного обмена в плаценте.

Данные, полученные Т.Л. Боташевой (1989-2021) свидетельствовали о том, что правые и левые отделы матки функционально неоднородны по уровню сократительной активности уже со второго триместра беременности: правые отделы матки более активны, чем левые [46, 65]. В свою очередь, сторона расположения плаценты модулирует характер маточной активности, т.к. ее инициация более вероятна на ипсилатеральной (по отношению к плаценте) стороне.

Преобладание у ММ амбилатерального расположения плаценты, о чем было сказано выше, свидетельствует о морфо-функциональной симметрии в матки у этой категории пациенток, в связи с чем, представляло интерес изучение характера сокращений в правых и левых отделах матки у женщин I и II клинических групп в зависимости от фактора «пол плода».

У беременных с неосложненным течением гестации значимо более часто регистрировалось отсутствие контрактильной активности матки как у МД, так и ММ ( $p=0,03$  и  $p=0,001$ ). Из всех видов маточной активности в III триместре гестации преобладали правосторонние маточные контракции при обоих вариантах половой принадлежности плода (Рисунок 8).

В процессе оценки суммарной МА у женщин I клинической группы, включавшей все формы контракций, было установлено, что наибольший ее уровень отмечался у ММ. Совершенно очевидно, что, для такого функционального «поведения» миометрия должны иметься предпосылки, к числу которых относится феномен «гемодинамического обкрадывания» в виде локального шунтирования кровотока в миометрии и, возникающая на его фоне, гипоксия в определенном участке миометрия, которая является стимулом для инициации сокращений. Более высокий уровень сокращений у ММ может свидетельствовать о более частых эпизодах «гемодинамического обкрадывания» в данной по полу группе пациенток.

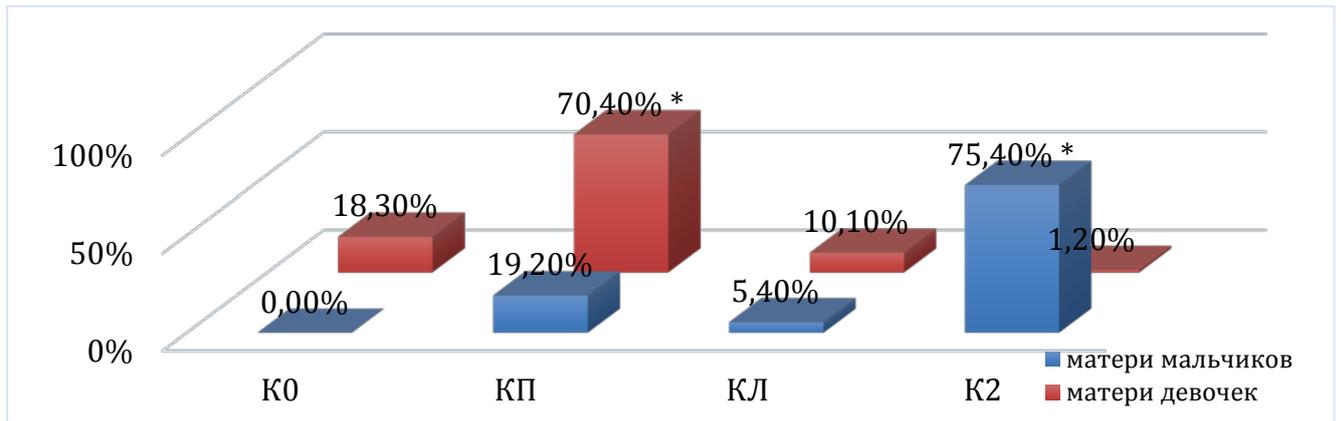


Примечание: \* - статистическая значимость отличий различных форм контракций в подгруппах с разным полом плода. К0 –отсутствие контракций, К1 – правосторонние контракции. КЛ – левосторонние контракции, К2 – двусторонние контракции. ■ - матери мальчиков, ■ - матери девочек.

Рисунок 8 – Функциональная асимметрия-симметрия сократительной активности правых и левых отделов матки в III триместре физиологической беременности с учетом половой принадлежности плода (%)

У пациенток с ГСД значимо чаще регистрировалось отсутствие МА, которое преобладало у МД, тогда как у ММ отмечался наиболее высокий уровень двусторонних контракций, свидетельствовавших о преобладании процессов функциональной симметрии в матке и характерных для преждевременной и срочной родовой деятельности [45, 65] (Рисунок 9).

Двусторонние маточные сокращения по механизму формирования являются изометрическим, обуславливают повышение внутриамниального давления и способствуют динамике со стороны шейки матки. Повышение уровня двусторонних маточных контракций у ММ свидетельствует о большей вероятности возникновения преждевременных родов в данной группе.



Примечание: \* - статистическая значимость отличий различных форм контракций в подгруппах с разным полом плода, К0 –отсутствие контракций, КП – правосторонние контракции. КЛ – левосторонние контракции. К2 – двусторонние контракции.

Рисунок 9 – Функциональная асимметрия-симметрия сократительной активности правых и левых отделов матки в III триместре при гестационном сахарном диабете с учетом половой принадлежности плода (%0

Сократительная активность правых и левых отделов матки в III триместре при ГСД в зависимости от половой принадлежности плода, %.

### **3.4.3 Особенности электроэнцефалографической активности головного мозга пациенток с гестационным сахарным диабетом, вынашивающих плодов разного пола в зависимости от центральных и периферических морфо-функциональных асимметрий**

Наряду с периферическими асимметриями, модулируемыми плацентарной латерализацией и асимметрией функциональных процессов в миометрии, большой интерес представляют функциональные межполушарные асимметрии (ФМА), являющиеся основополагающим принципом деятельности головного мозга.

При изучении характера ФМА при гестации необходимо электрофизиологический поиск локализации гестационной доминанты (ГД) [30,

271, 272, 72]. ФМА возникла как «эвалюционное следствие» парной полушарной организации головного мозга [271, 72]. С целью исследования ФМА определяли основные показатели ЭЭГ мозга женщин с неосложненной беременностью и ГСД в 20-22 недели, включавшего в себя когерентный и спектральный виды анализа. Выявляли пространственное соотношение мощностных и когерентных характеристик ритмов мозговой активности в зависимости от факторов «половая принадлежность плода» и «плацентарная латерализация».

Параметры максимальной спектральной мощности (СпМ) регистрировались в альфа-полосе в затылочных отведениях (О1, О2), а минимальной – на бета - частоте, а также в височных (Т3, Т4) областях коры головного мозга.

В процессе анализа различий в ЭЭГ-паттернах между I и II клиническими группами выявлено не было, однако были обнаружены различия в ЭЭГ-спектрах. Отличия выявлялись в лобных, центральных и височных областях в альфа- и бета-диапазонах ЭЭГ (Таблица 26).

Таблица 26 – Особенности межгрупповых различий спектральной мощности ЭЭГ (по результатам дисперсионного анализа, MANOVA, F)

Группы	Фактор	Диапазон ЭЭГ			
		$\Delta$	$\theta$	$\alpha$	$\beta$
Гестационный сахарный диабет n=328	ХТГ	-	-	-	-
	ХТГ*О	-	-	-	-
	ХТГ*ПЛ	-	-	-	-
	ХТГ*О*ПЛ	-	3,75 *	5,74**	2,35 *
	ХТГ*О*ПЛ	-	-	-	-
	ХТГ*О*ПЛ*Пп	-	4,42 *	4,30**	4,78
Физиологическая беременность n=314	ХТГ	-	-	-	-
	ХТГ*О	-	-	-	-
	ХТГ*ПЛ	-	-	-	-
	ХТГ*О*ПЛ	-	4,28 *	-	2,75 **
	ХТГ*О*Пп	-	-	-	-
	ХТГ*О*ПЛ*Пп	-	3,32 *	6,25**	5,16**

Примечания

1 - обозначение уровня значимости: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ;

2 – ХТГ - характер течения гестации», О - область мозга, ПЛ - плацентарная латерализация, Пп - пол плода.

В зависимости от латерализации плаценты выявлены значимые отличия между МД при неосложненной беременностью при правосторонней плаценте и ММ при ГСД при амбилатеральной и левосторонней плаценте (Таблица 27).

Таблица 27– Значимые отличия ЭЭГ- паттернов в различных отведениях при неосложненной беременности и при ГСД (t-критерий)

Группа /Диапазон ЭЭГ	$\Delta$	$\theta$	$\alpha$	$\beta$
Гестационный сахарный диабет n=328	-	f7** t3*t5*	t3**t5* c3*	f3*f4**f7** T3*
Физиологическая беременность n=314	-	f3*f7** t3**t5*	t3**t5* c3*c4*	f3* f7* t3*

Примечания

1 Статистическая значимость: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ;

2 f3, 4 – левая лобная область; f7 – левая переднее-височная область; t3 – височная область; t5 – левая заднее-височная область; c3, c4 – центральные области мозга.

При оценке характера межполушарных отношений по четырем основным факторам («представленность по полушариям, латеральный аспект», «особенности течения беременности», «плацентарная латерализация», «пол плода» обнаружены значимые отличия по фактору «представленность по полушариям, латеральный аспект» ( $F(1,292)=6,24$ ;  $p=0,0149$ ).

На ЭЭГ женщин с неосложненным течением беременности выявлено преобладание суммарной мощности и выраженность тета - ритма в центральных и теменных регионах в правом полушарии головного мозга ( $F(1, 145)=31,95$   $p=0,001$ ). Однако, проявления бета-ритма были более выражены в передних отделах левого полушария. В зависимости от представленности во полушариям ( $F_{\text{полуш}}(1, 549)=14,05$ ;  $p=0,0003$ ) были ассоциированы с ритмами ( $F_{\text{полушЧ}}(3, 1779)=8,36$ ;  $p=0,011$ ) и отведениями ( $F_{\text{полушО}}(6, 354)=21,68$ ;  $p=0,03$ ) (Таблица 28).

При анализе ЭЭГ женщин с ГСД статистически значимых отличий выявлено не было, однако были зарегистрированы значимые ассоциации выраженные ПолушО – эффекты ( $F(6, 898)=14,99$   $p=0,0134$ ), свидетельствовавшие о существовании региональных отличий.

Таблица 28 – Особенности спектральных характеристик энцефалограммы (совместное влияние факторов «особенности течения беременности», «латерализация плаценты», «пол плода»)

Фактор			Диапазон ЭЭГ		
Течение гестации	Половая принадлежность плода	Расположение плаценты	df	F	p
Гестационный сахарный диабет n=328	МД	П	1; 120	0,00	0,858
		А	1; 114	0,65	0,313
		Л	1; 89	1,75	0,435
Физиологическая беременность n=314	МД	П	1; 260	6,82*	0,009*
		А	1; 239	0,95	0,326
		Л	1; 87	3,09	0,081
Гестационный сахарный диабет n=328	ММ	П	1; 220	0,26	0,358
		А	1; 124	6,75*	0,017*
		Л	1; 179	4,95*	0,036*
Физиологическая беременность n=314	ММ	П	1; 150	2,92	0,110
		А	1; 79	0,14	0,436
		Л	1; 77	1,09	0,081

Примечания

1 \* – статистическая значимость отличий ( $p < 0,05$ );

2 F – критерий Фишера, df – число степеней свободы, p – вероятность;

3 ММ-матери мальчиков; МД-матери девочек;

4 расположение плаценты: П – правотороннее, А – амбилатеральное, Л – левостороннее

Было установлено, что электроэнцефалографические ритмы большей мощности фиксировались в лобных отделах левого полушария и в затылочных отделах правого по всем частотам. С учетом латерализации плаценты выявлены значимые отличия в случае Ппл ( $F(1,216)=16,83$   $p=0,01$ ) и Апл ( $F(1,142)=5,94$   $p=0,03$ ). При этом в правой гемисфере была значительно выражена мощность спектров дельта- и тета-диапазона, в то время как в левой гемисфере преобладали альфа- и бета-частоты.

С учетом фактора «пол плода» при неосложненной беременности наблюдались выраженные полярные межполушарные отношения у МД при правосторонней плацентарной латерализации, тогда как у ММ – при амбилатеральном расположении плаценты.

У МД при неосложненном течении беременности регистрировалось относительное повышение мощности бета-частот в лобно-височных областях

левого полушария головного мозга беременных в случае правой и амби-плаценты. при левосторонней плацентарной латерализации как у ММ, так и у МД в лобно-височных областях левого полушария выявлялась более выраженная спектральная мощность альфа- и тета- частот.

У пациенток с ГСД регистрировалось несколько иное распределение данных. В случае правосторонней плацентарной латерализации по всем частотным диапазонам статистически значимое распределение показателей выявлено не было. У ММ при амбилатеральном расположении плаценты диапазоны частот ЭЭГ были более выражены в височных и центральных областях правого полушария, а также выявлены более высокие показатели когерентности в области тета- и альфа-частот, более низкие – в бета-диапазоне.

У пациенток с неосложненной беременностью при оценке значений межполушарной когерентности установлено ее увеличение в центральных зонах в диапазоне альфа-ритма.

У МД с Ппл при неосложненном течение беременности средний уровень внутрислошарной когерентности на альфа-частоте был существенно выше между областями левого полушария, особенно в лобно-височных и височных регионах (Таблица 29).

Таблица 29 – Показатели когерентности электроэнцефалограммы в альфа-полосе частот у беременных (результаты дисперсионного анализа)

Источник вариации	df	F	p
P (ритм)	3; 1735	9,65	0,0156
O (пары отведений)	42; 23599	16,73	0,0084
TгхO	42; 23699	9,93	0,0167
PхO	123; 71095	7,29	0,0036
TгхПлхO	42; 23699	0,42	0,4215
TгхПлхO	42; 23699	16,85	0,0075
TгхЛплхПплхO	42; 23699	18,76	0,0012

Примечания

1 p – статистическая значимость ( $p < 0,05$ ); df – число степеней свободы, F – критерий Фишера; 2 P-ритм, O-пары отведений, Пл-плацента, Лпл-левая и Ппл-правая плаценты

При левосторонней плацентации как у ММ, так и у МД выявлены высокие показатели когерентности в средневисочно-центральных областях правого полушария на альфа-частоте.

У пациенток с ГСД факторы «пол плода» и «латерализация плаценты» не влияли на показатели асимметрии межполушарной когерентности (во всех парах отведений).

### **Резюме.**

Проведенный фрагмент исследования межполушарной асимметрии мозга беременных позволил установить существование значимых отличий в зависимости от характера течения беременности, пола плода и плацентарной латерализации. Доказано, что у МД при неосложненном течение беременности регистрируется увеличение активации в передней зоне полушария, противоположного по отношению к плаценте, а также регистрируется асимметрия показателей дистантной синхронизации, наиболее выраженная в альфа-частоте.

У ММ при ГСД в случае амбилатерального расположения плаценты выявлено увеличение активации в передней зоне правого полушария. Увеличение когерентности показателей в диапазоне основного ритма у пациенток с неосложненной беременностью при повышении мощности бета-частот в височно-центральных областях левого полушария свидетельствует о формировании гестационной доминанты, представленной в виде стойкого очага возбуждения.

### **3.5 Адаптационный резерв материнского организма в зависимости от половой принадлежности плода при физиологической беременности и гестационном сахарном диабете**

Прогрессирование беременности, адекватное развитие плода и роды требуют выраженного напряжения в функционировании кардио-респираторной системы материнского организма. Для определения состояния адаптивного статуса организма человека Р.М. Баевским и А.П. Берсеновой [28] был разработан индекс функциональных изменений (ИФИ), отражающий функциональный потенциал сердечно-сосудистой системы. Принято различать 4 уровня, отражающие состояние адаптационной системы: удовлетворительный уровень адаптации, напряжение адаптивного ресурса, неудовлетворительная адаптация и срыв адаптации.

При анализе ИФИ у пациенток с неосложненной беременностью было выявлено что у подавляющего большинства МД и ММ во II триместре регистрировалась удовлетворительная адаптация (51,94%,  $p=0,04$  и 46,97%,  $p=0,03$ ) (Таблица 30).

В III триместре беременности в обеих по полу подгруппах увеличивалось число беременных с напряжением механизмов адаптации (МД – 52,34%,  $p=0,02$ , ММ – 48,89%,  $p=0,04$ ). Неудовлетворительная адаптация во II триместре отмечалась в 2 раза чаще у ММ, по сравнению с МД ( $p=0,01$ ). Срыв адаптации также в 2 раза чаще регистрировался у ММ преимущественно в III триместре ( $p=0,02$ ).

У пациенток с ГСД наиболее благоприятные показатели ИФИ (удовлетворительная адаптация) выявлены у МД во II триместре беременности (49,42% в сравнении с 37,01% у ММ,  $p=0,04$ ). С увеличением гестационного срока нарастало число пациенток, у которых регистрировали напряжение механизмов адаптации. Неудовлетворительная адаптация и срыв адаптации в 2 раза чаще регистрировались у ММ ( $p=0,01$  и  $p=0,02$ ).

Таблица 30 – Индекс функциональных изменений у беременных с плодами разного пола в зависимости от характера течения беременности (%)

Характеристики адаптационного потенциала	МД		ММ	
	20-22 недели	30-32 недели	20-22 недели	30-32 недели
Физиологическая беременность (n=314)				
UA	51,94*	38,72■	46,97*/▲	37,16▲
NMA	43,78	52,34	44,78▲	48,89
NA	4,28*	7,41**	8,25*	10,61**
SA	0,00	1,53**/■	0,00▲	3,34**/▲
Гестационный сахарный диабет (n=328)				
UA	49,42*	35,24**/■	37,01*/▲	29,07**/▲
NMA	44,34*	49,81	50,10*/▲	52,20
NA	5,21*	9,61**	10,27*	12,19**
SA	1,03	5,34■	2,62▲	6,54▲

Примечания

1 \* - статистическая значимость различий между группами ( $p < 0,05$ ) с разным полом во 2 триместре беременности в зависимости от характера течения беременности; \*\* - статистическая значимость различий между группами ( $p < 0,05$ ) с разным полом в 3 триместре беременности в разных клинических группах; ■ - статистическая значимость различий между группами ( $p < 0,05$ ) у плодов женского пола в различных клинических группах; ▲ – статистическая значимость различий между группами ( $p < 0,05$ ) у плодов мужского пола в различных клинических состояниях;

2. МД – матери девочек; ММ – матери мальчиков;

3 UA – удовлетворительная адаптация; NMA - нарушение механизмов адаптации; NA – неудовлетворительная адаптация; SA – срыв адаптации.

Таким образом, в процессе анализа характеристик ИФИ было обнаружено большее число беременных со снижением адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы преимущественно у ММ как в I, так и II клинических группах.

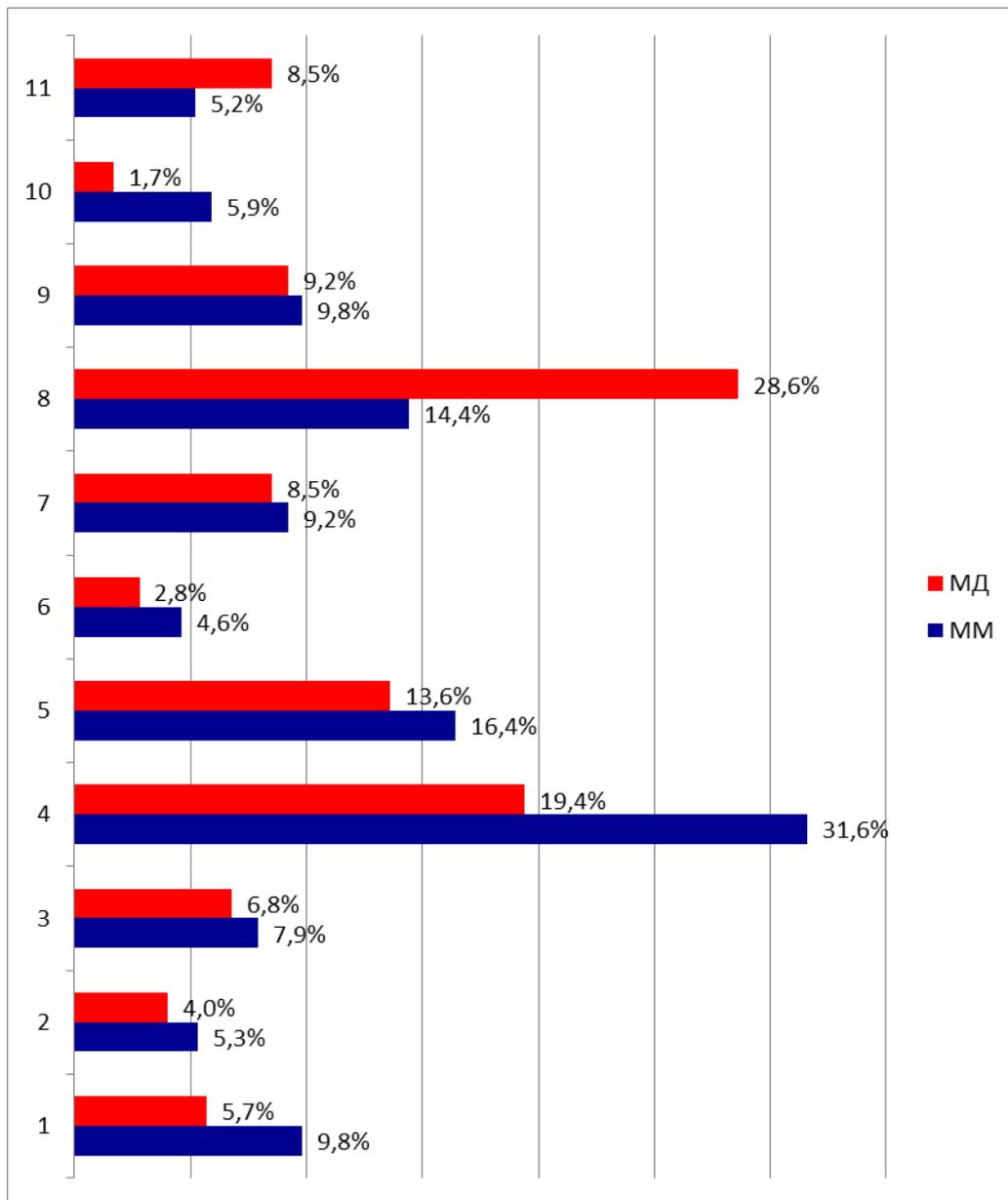
## **ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ. ИСХОДЫ РОДОВ И СОСТОЯНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ**

### **4.1 Особенности течения беременности, исходов родов и состояния новорожденного при физиологической беременности и осложненной гестационным сахарным диабетом в зависимости от полового диморфизма**

Системной целью любой ФСМПП является рождение здорового ребенка, в связи с чем, верификация проведенных наблюдений за беременными клинических групп с учетом пола плода предполагает обязательный анализ особенностей течения беременности, родов, а также структуры акушерских осложнений. Как уже указывалось выше, ретроспективно проанализированы 2048 историй наблюдения за беременными («0» группа: МД – 934 и ММ - 1114 пациенток), историй родов и историй развития новорожденных (поликлиническое и родильное отделения, отделение патологии беременных НИИАП ФГБОУ ВО «РостГМУ» МЗ РФ, 2019-2021гг.).

Как уже указывалось в Главе 3, ГСД значимо чаще регистрировался у ММ (219/1114 (19,7%) у ММ по сравнению с 88/934 (9,4%) у МД,  $p=0,03$ ). Анализ частоты возникновения осложнений беременности в «0» группе позволил обнаружить, что у беременных, вынашивающих мальчиков чаще регистрировалась плацентарная недостаточность (363/1114 (32,6%) по сравнению с 181/934 (19,4%) у МД,  $p=0,001$ ). У беременных, вынашивающих девочек, гестация чаще осложнялась анемией легкой степени (270/934 (28,9%) по сравнению с 163/1114 (14,6%) у ММ,  $p=0,001$ ) (Рисунок 10).

Роды через естественные родовые пути в зависимости от половой принадлежности вынашиваемого плода в Ia и Ib группах значимо не отличались (674/934 (72,2%) у МД и 807/1114 (72,4%) у ММ,  $p=0,93$ ); частота родоразрешения при помощи операции кесарева сечения также значимо не отличалась в подгруппах с разным полом плода (260/934 (27,8%) у МД и 307/1114 (27,6 %) у ММ,  $p=0,96$ ).



Примечание 1-ИЦН; 2-многоводие; 3 - маловодие; 4 - плацентарная недостаточность; 5 - отеки беременных; 6 - преэклампсия; 7 -изосенсибилизация по АВО; 8 - анемия беременных; 9 - изосенсибилизация по Rh; 10 -предлежание плаценты; 11 – задержка роста плода.

Рисунок 10 – Осложнения беременности у женщин с ГСД в зависимости от пола плода

Анализ сроков родов показал, что более высокая частота преждевременных родов при ГСД была в группах матерей, вынашивающих мальчиков (325/1114 (29,2%) в сравнении с 118/934 12,6% у МД,  $p=0,001$ ). У МД значимо чаще регистрировалась незрелая шейка матки (164/934 (17,6%) по сравнению с 80/1114 (97,2% ) у ММ,  $p=0,03$ ) и аномалии родовой деятельности (155/934 (16,6%) в сравнении с 77/1114 (6,9%) у ММ,  $p=0,04$ ).

При анализе осложнений послеродового и раннего послеродового периодов у ММ были установлены более частые случаи плотного прикрепления плаценты и задержки в полости матки плацентарной ткани, послеродовых гипотонических кровотечений, что приводило к более высокой (в 1,6 раза) частоте применения нерадикальных методов гемостаза. При анализе травм мягких тканей родовых путей было установлено, что у рожениц детьми женского пола значимо чаще по сравнению с ММ выявлялись разрывы шейки матки (148/934 (15,8%) у МД в сравнении с 52/1114 (4,7%) у ММ,  $p=0,04$ ), разрывы промежности I-II степени чаще выявлялись у ММ (118/1114 (10,6%) в сравнении с 26/934 (2,8%) у МД,  $p=0,03$ ), что, по-видимому, связано с более крупными плодами у ММ по сравнению с МД (макросомия плода: 437/1114 (39,2%) у ММ против 250/934 (26,8%) у МД,  $p=0,001$ ).

Состояние новорожденных по шкале Апгар при ГСД в зависимости от половой принадлежности плода также свидетельствовало о более низких (7 и ниже баллов) показателях на 1-й минуте после рождения преимущественно у новорожденных мужского пола (241/1114 (21,6%) против 90/934 (9,6%),  $p=0,001$ ).

### **Резюме.**

Изучение характера функциональных процессов в материнском организме в зависимости от половой принадлежности плода свидетельствует о большей вероятности развития ГСД у ММ на фоне нарушений метаболизма, возникающих в процессе гестационной перестройки. Большая «готовность» к возникновению нарушений углеводного обмена и, характерных для ГСД, акушерских осложнений у ММ определяется, с одной стороны, спецификой гормонального и биохимического «плодо-материнского сигналинга», с другой – особенностями стереоизомерии центрально-периферической интеграции у ММ.

У МД уже в первом триместре беременности отмечается активация гормональных подсистем, определяющих формирование эустресса и приводящая к большей устойчивости материнского организма к гестационной перестройке метаболизма, тогда как у матерей мальчиков такая реакция стресс-либерирующих подсистем на ранних этапах отсутствует и наступает лишь только во втором

триместре беременности, что сопровождается большей вероятностью развития дистресса, нарушений углеводного и жирового видов обмена и возникновению ГСД. Именно во втором триместре беременности, согласно данным литературы, формируется ГСД у большинства беременных с последующим развитием акушерских осложнений: более частое развитие УПР, дородового излития околоплодных вод, в случае женского пола плода – истмико-цервикальной недостаточности, ЗРП и анемии беременных.

Еще одним выявленным механизмом формирования ГСД является изменение характера ФМА с момента наступления беременности, обусловленное Апл (которая значимо чаще регистрировалась у ММ). При данных видах плацентарной латерализации за счет афферентной импульсации из маточно-плацентарного комплекса отмечается активация недоминантного правого обмен-ассоциированного полушария головного мозга, обуславливающая симметрию функциональных процессов по мозгу и на периферии, способствующая возникновению генерализованных форм маточной активности, характерных для преждевременных родов. С этих позиций находит объяснение факт, что МПП FIGO признан фактором риска развития УПР.

Полученные результаты работы позволили сформировать направления профилактики ГСД, предусматривающие: 1. обоснование программы по повышению стресс-устойчивости женского организма за счет дозированных физических нагрузок в рамках прегравидарной подготовки и 2. использование латеральной гимнастики для снижения активности правого обмен-ассоциированного полушария.

## **ГЛАВА 5. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДОЗИРОВАННЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК В ПРОФИЛАКТИКЕ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА**

По результатам проведенных исследований установлено, что именно мужской пол вынашиваемого плода является фактором, способствующим повышению частоты развития ГСД у беременных, манифестация которого отмечается в наибольшем числе случаев во II триместре беременности. Проведенные исследования явились основанием для разработки профилактической стратегии, основанной на двух (вновь обнаруженных) патогенетических механизмах. Первый из них выявлен в процессе корреляционного и многофакторного анализа: именно у ММ в I и III триместрах беременности отмечается нарушение внутрисистемной интеграции в гормональной системе между стресс-либерирующей подсистемой и подсистемой стероидогенеза в отличие от МД. Это свидетельствует о качественно иной гормональной аранжировке гестационного дебюта у матерей мальчиков с проявлениями снижения стресс-устойчивости и адаптивности материнского организма, что подтверждено показателями ИФИ в процессе исследовании адаптационного потенциала. Второй механизм заключается в доминировании у ММ амбилатерального расположения плаценты у ММ, что связано с большими гемодинамическими потребностями ФСМПП при вынашивании мальчиков, а амбилатеральное расположение плаценты предусматривает одновременное использование гемодинамических бассейнов правой и левой маточных артерий. В результате такой формы стереоизомерииморфо-функциональных процессов в матке, обуславливающих афферентацию в контрлатеральное правое недоминантное обмен-ассоциированное полушарие и его гестационную активацию, отмечается изменение характера обмена, повышение вазопрессорных эффектов и потенцируется развитие ГСД.

Данные литературы свидетельствуют об высоко эффективном терапевтическом влиянии дозированных физических нагрузок на гормональный статус, которые способствуют не только нормализации уровня гормонов, но и улучшению их модуляторной пластичности [274, 178, 179, 41]. Кроме того, физическая активность способствует утилизации гормонов стресса, обладающих контринсулярными свойствами, нормализации уровня глюкозы крови и профилактике метаболического синдрома [227].

В связи с этим, для разработки профилактической стратегии были выбраны два этапа: прегравидарный, во время которого решалась задача по усилению стресс-устойчивости женского организма еще до наступления беременности и собственногравидарный, позволяющий при уже установленной половой принадлежности плода у ММ профилировать избыточную активацию правополушарной сферы головного мозга. Для прегравидарного этапа была выбрана методика дозированных аэробных физических нагрузок средней и малой мощности, предусматривающая ходьбу в среднем темпе в течение 60 минут утром и вечером в течение 6 месяцев до планируемой беременности. Для собственногравидарного этапа, после установления пола плода при помощи неинвазивного теста в I триместре беременности, выбрана латеральная гимнастика (Приложение 1), позволяющая активизировать афферентно-эфферентную функциональную ось «правые отделы матки – левополушарные структуры головного мозга» и способствующая снижению риска метаболической дисфункции. Кроме того, латеральная гимнастика, согласно данным литературы, у определенного числа женщин может способствовать усилению миграции плаценты, которая способствует повышению титра правосторонних плацентаций (59,3% по сравнению с группой контроля – 35,4%), обусловленного латеральными нагрузками [72]. Согласно проведенным выше исследованиям, активация этого механизма оказалась наиболее необходима у ММ при ГСД, поскольку у этой группе преобладало амбилатеральное и левостороннее расположение плаценты.

Для оценки эффективности предлагаемой профилактической стратегии методом случайной выборки были сформированы четыре группы испытуемых:

традиционная группа (3-группа, n=25), в которую вошли женщины, планировавшие беременность, не имевшие регулярных физических нагрузок в течение ближайшего года до планируемой беременности; прегравидарная группа (4-группа, n=27) – женщины, имевшие физические нагрузки по предлагаемой методике только на прегравидарном этапе; гестационная группа (5-группа, n=29), включающая в себя беременных, использовавших латеральные гимнастики в I-II триместрах и смешанная (6-группа, n=34), в которую вошли женщины, получившие как прегравидарную, так и собственно гравидарную физическую подготовку в виде латеральной гимнастики. Сформированные группы женщин были сопоставимы по возрасту, гинекологическому статусу, экстрагенитальной патологии и все планировали первую беременность.

В таблице представлены результаты сопоставительного анализа частоты развития ГСД и некоторых акушерских осложнений в различных группах в зависимости от подготовительной стратегии (Таблица 31).

Таблица 31 – Сравнительный анализ эффективности использования различных профилактических стратегий на прегравидарном и собственногравидарном этапах

Виды профилактических стратегий	Стандартная подготовка (3 группа, n=25)	Прегравидарная подготовка с физическими нагрузками (4 группа, n=27)	Латеральная гимнастика в I трим-ре (5 группа, n=29)	2-х этапная подготовка (6 группа, n=34)
Акушерская патология (частота обнаружения)				
ГСД	18,9%	10,8%	11,3%	6,1%*
Плацентарная недостаточность	27,5%	16,4%	18,6%	12,2%
Угроза преждевременных родов	16,4%	10,2%	12,7%	8,6%
Анемия беременных	32,2%	26,8%	27,4%	25,8%
Преэклампсия	5,3%	4,2%	4,3%	3,1%
ЗРП	12,2%	8,5%	8,7%	6,9%

Частота манифестации ГСД была наименьшей в 6 группе по сравнению со стандартной стратегией прегравидарной подготовки (6,1% в сравнении с 18,9% соответственно).

Наибольшая частота преждевременных родов была в 3 группе - 26,1% против 19,0% в 4 группе, 13,8% в 5 группе. При этом в 1,8 раза реже преждевременные роды отмечали в 6 группе женщин (5,9%), получивших как прегравидарную, так и собственногравидарную физическую подготовку в виде латеральной гимнастики, по сравнению с обследуемыми 3, 4 и 5 групп.

Преждевременная отслойка плаценты с наибольшей частотой регистрировалась в 3, 4 и 5 группах (соответственно у 13,0%, 14,3% и 10,3%) по сравнению с 6 группой, в которой это осложнение встречалось в 4,7 раза реже (2,9%, родильниц,  $p=0,04$ ). Аномалии родовой деятельности в 3, 4 и 5 группах встречались в 2,3 раза чаще (соответственно 17,4%; 14,3%; 10,3%), чем в 6 группе родильниц (4,8%).

Сравнительный анализ развития осложнений послеродового периода выявил их наименьшую частоту в 6 группе, а наибольшую в 3 группе женщин (не имевших регулярных физических нагрузок в течение ближайшего года до планируемой беременности). Травмы мягких родовых путей отмечены у 34,8% в 3 группе, у 24,1% в 4 группе, у 6,9% в 5 группе, а в 6 группе в 4,8 раза реже: 4,3%. Ранние гипотонические кровотечения отмечены у 13,0% родильниц 3 группы; у 9,5% - 4 группы; у 3,4% пациенток 5 группы. В группе женщин, получившие как прегравидарную, так и собственно гравидарную физическую подготовку в виде латеральной гимнастики (6 группа) патологическая кровопотеря в раннем послеродовом периоде выявлена в 1,4 раза реже – у 5,9% женщин.

При анализе состояния новорожденных по шкале Апгар, выявлено, что высокие показатели здоровья новорожденных (8 баллов и выше) на 1-й и 5-й минутах после рождения в 6 группе встречались в 1,2 раза чаще – (у 94,1% женщин), чем в группах сравнения: 78,2% в 3 группе, 76,2% в 4 группе и 75,9 в 5 группе.

У ММ после использования стандартной и 2-х этапной профилактической стратегии была выявлена интеграция стресс-либерирующего и стероидного звеньев гормонального профиля (Рисунок 11 (I и II)).

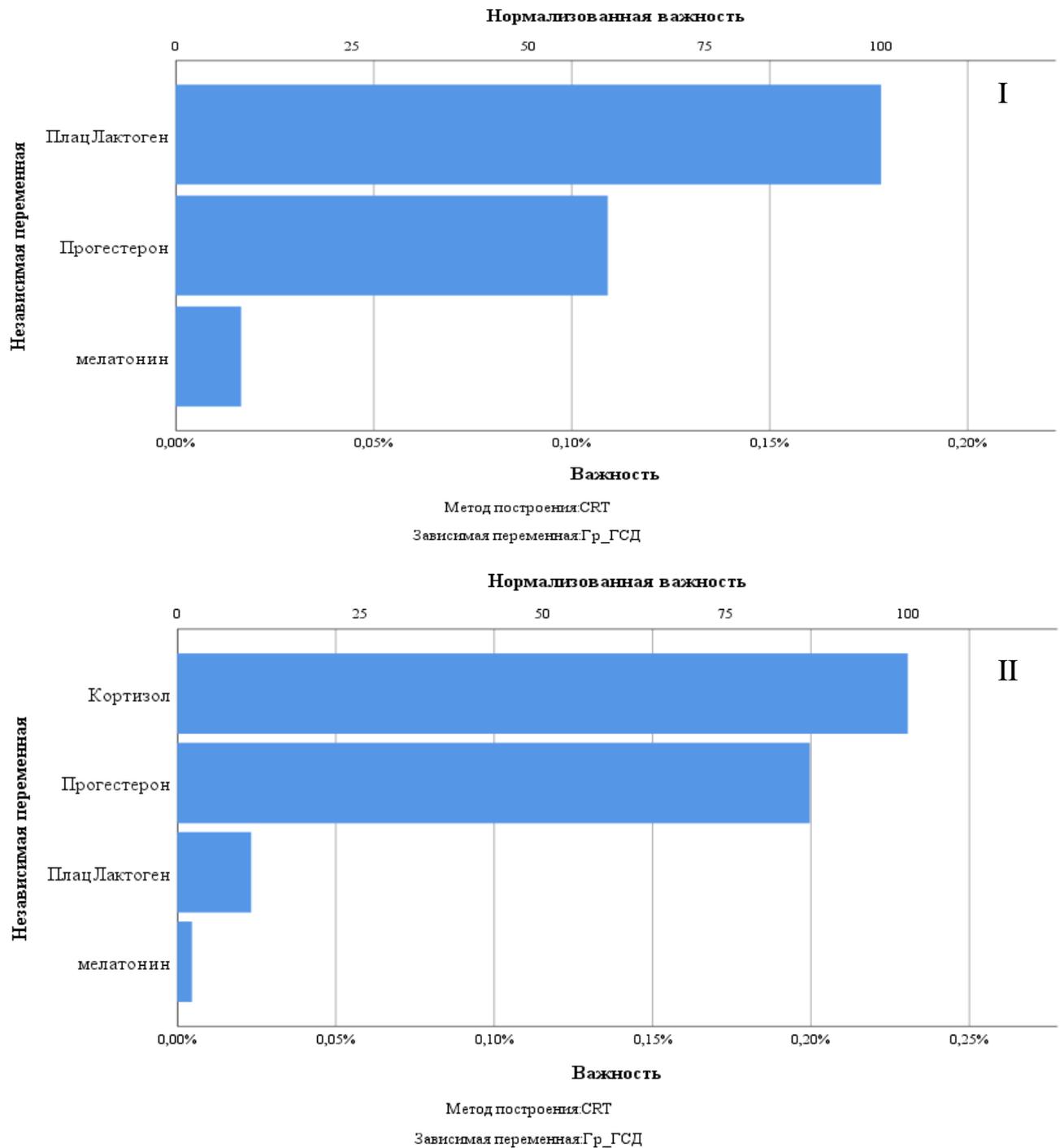


Рисунок 11 – Иерархия значимости показателей гормонального профиля в I триместре беременности у беременных с плодами мужского пола при использовании стандартной (I) и 2-х этапной (II) профилактических стратегий (многофакторный анализ «Дерева решений»).

**Резюме.**

В процессе проведения профилактических мероприятий по предлагаемой стратегии, предусматривавшей прегравидарную физическую подготовку с использованием физических нагрузок средней мощности и собственно гравидарную, с применением латеральной гимнастики в первом триместре беременности удалось снизить частоту развития ГСД в 1,9 раза, плацентарной недостаточности – в 1,4 раза, а также снизить частоту преждевременных родов в 2 раза, преждевременной отслойки плаценты – в 2,4 раза, аномалий родовой деятельности - в 2,3 раза.

При применении данной профилактической стратегии достигается компенсация двух основных, выявленных в настоящем исследовании, механизмов формирования ГСД: достигается нормализация функциональной пластичности различных звеньев гормонального профиля за счет I этапа подготовки и усиление правоориентированной афферентно-эфферентной рефлекторной дуги, апеллирующей к доминантному левому полушарию головного мозга за счет II этапа профилактики, позволяющей снизить риски метаболических срывов и вазопрессорных эффектов в динамике гестации.

## ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СТАНДАРТНОГО И СОЧЕТАННОГО ВИДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

К числу наиболее важных этапов при создании новых профилактических и терапевтических стратегий относится экономическая оценка их эффективности.

В процессе настоящих исследований была проведена оценка эффективности стандартного (СтПС) и сочетанного (СоПС) с двигательной активностью методов профилактики ГСД у матерей мальчиков.

В результате анализа методом «Дерева решений» получили классификационную таблицу:

Группы	Стандартная профилактическая стратегия (СтПС)	
	1	0
СтПС после терапии	181	17
СтПС до терапии	162	36

На основе классификационной таблицы осуществляем расчет операционных характеристик:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.916
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.815
Разность рисков (RD)	0.094
Отношение шансов (OR)	2.458
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0.318
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1.285
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	4.381
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	11.2

Такие же расчеты осуществляем для группы беременных с сочетанной профилактической стратегией:

Группы	Сочетанная профилактическая стратегия (СоПС)	
	1	0
СоПС после терапии	66	131
СоПС до терапии	22	175

На основе классификационной таблицы также осуществляем расчет операционных характеристик для СоПС:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.334
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.115
Разность рисков (RD)	0.219
Отношение шансов (OR)	4.007
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0.275
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	2.341
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	6.798
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	3.4

При проведении анализа клинических исходов у беременных, получавших профилактику по стандартной и сочетанной профилактическим стратегиям в качестве оценки рассматривался параметр NNT (число больных, которых необходимо лечить). «Число женщин, которых необходимо лечить, (ЧЖНЛ) — это показатель, который используют для оценки эффективности вмешательства. ЧЖНЛ демонстрирует количество беременных, у которых необходимо осуществлять терапию, чтобы достичь выздоровления (или не заболевания) одного пациента, ослабления симптомов или любого другого изучаемого в исследованиях исхода. При самом благоприятном показателе ЧЖНЛ, который равен 1 благоприятный прогноз или исход наблюдается у каждого пациента.

Высокие значения ЧЖНЛ свидетельствуют о том, что профилактические мероприятия или лечение было эффективным лишь для крайне ограниченной группы пациентов» [219].

Результаты, полученные в процессе анализа данных свидетельствуют о том, что предлагаемый вид профилактики/лечения (стандартная+ двигательная активность) оказался более эффективным.

Минимизация затрат.

Минимизация затрат на профилактику или лечение означает сравнение экономических затрат на их проведение по обоим предлагаемым способам (Ст и СоК). Средняя стоимость одного курса терапии ГСД в 10-15дней в условиях акушерского стационара в г. Ростове-на-Дону - 38 000 руб. Стоимость курса лечения ГСД с использованием сочетанного с двигательной активностью метода (I альтернативная методика - 1АМ) не изменяет уровень затрат на лечение. Однако при проведении стандартного метода (II альтернативная методика – 2АМ) появляется необходимость проведения повторных коррекционных курсов лечения в стационаре (в среднем 2,1 раза), что составляет 76 000 руб.

В процессе определения минимизации затрат выявлено явное преимущество IАМ.

Эффективность затрат

При оценке «стоимости-эффективности» терапии принято учитывать не только материальные вложения, пошедшие на коррекцию, но положительный результат от профилактики/терапии. Коэффициентом «стоимость-эффективность» принято считать: «...отношение общей стоимости программы обследования, профилактики или лечения, к положительному результату профилактики/лечения, выраженному в единицах».

$CEA = DC / Ef$ , где CEA - соотношение стоимость/результат, DC - прямые затраты, Ef – положительный результат лечения.

С целью сопоставления стоимости-эффективности двух профилактических/терапевтических стратегий принято рассчитать коэффициенты CEA1 и CEA2 для каждого из методов, сведённых к одному общему числу

случаев лечения (например к 100), с последующим их сравнением. Общепринято, что, чем меньше значение коэффициента СЕА, тем более эффективным является метод.

При подсете затрат в процессе госпитализации пациенток с акушерской патологией принято учитывать стоимость койко-дня в отделении патологии беременных, которая по базовому тарифу цен равнялась 256,78 руб. Средняя длительность госпитализации в группе с сочетанной профилактической стратегией составила  $12,6 \pm 0,42$  дней, в группе со стандартной профилактической стратегией -  $19,2 \pm 0,64$  дней. В группе с сочетанной профилактической стратегией госпитализация потребовалась 72,5% пациенток, в группе со стандартным подходом - 96,9% женщин. Стоимость амбулаторного лечения в среднем составила 7500 рублей. У беременных со СоПС повторное лечение получали 25,3% пациенток, которое проходило преимущественно в амбулаторных условиях. У беременных со СтПС повторное лечение получали 67,3%, половина из которых (51,4%) находились на лечении в стационаре.

Положительным результатом наблюдения (Ef) являлось количество пациенток с физиологическими родами в срок (СоПС группа - 72,5%), СтПС группа - 65,7%) (Таблица 32).

Таблица 32 – Стоимость терапии (в рублях) по учитываемым профилактическим стратегиям

Клинические группы	Число госпитализаций	Средний койко-день	Амбулаторное лечение	Затраты на амбулатор. лечение	Затраты на оплату койко-дней	Общие затраты на леч.	Из расчета на 100 пациентов
СоПС n – 197	54	13,9	2+19=21	21x3000 =63000	54x13,9x194, 54=146021	209021	373251
СтПС n – 198	53+28=81	16,7	1+19=21	21x3000 =63000	81x16,7x194, 54=263154	326154	603988

$$CEA2=373251/73,21=5098,36$$

$$CEA1=603988/64,81=9319,36$$

Очевидно, что СЕА2 в 1,82 раза больше СЕА1. Это указывает на экономическое превосходство программы сочетанной профилактической стратегии с дополнительным использованием двигательной активности и способствует сокращению числа повторных курсов терапии ГСД в 1,5 раза, их продолжительности, а также снижению медикаментозной нагрузки на организмы матери и плода, уменьшению показателей детской заболеваемости и смертности на 36,5%. Экономическая эффективность предложенного профилактического метода СоПС составила 2,4.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Благодаря существенным преобразованиям среды обитания сопровождающимися экологическими, социально-экономическими и климатогеографическими трансформациями за последние 50 лет отмечаются существенные изменения количественных и качественных параметров здоровья, а проблемы, связанные с нарушением обмена занимают ведущие места в классификаторах юлезней как вне, так и во время беременности.

С наступлением беременности практически все системы женского организма претерпевают гестационные преобразования, которые сопровождаются значительными изменениями структурно-функциональных параметров в этих системах. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что пол плода является значимым фактором, играющим важную роль в гестационной перестройке функциональных процессов в организме матери. Основу перестройки, связанной с полом вынашиваемого плода, составляют взаимные биохимические и гормональные сигналы со стороны подсистем «мать» и «плод», выполняющие роль триггеров в функциональных процессах плодo-материнских взаимоотношений. По отношению к плоду материнские сигналы часто являются обучающими.

При рассмотрении полученных результатов необходимо коснуться биологических эволюционно обусловленных аспектов природы фактора половой принадлежности плода. За последние 20 лет этому вопросу большое внимание уделял генетик В.А. Геодакян. Согласно концепции, изложенной в его работах, человек по отношению к окружающей среде (макросистеме) является её подсистемой. По аналогии с гестационными процессами плод также является подсистемой макросистемы «материнский организм». В процессе любого взаимодействия макросистемы и соподчиненных систем, в частности, биологических объектов, возникает конфликт, результатом которого у

биологических систем формируются два обязательных свойства - консервативность и устойчивость, обеспечивающие их жизнеспособность.

В свою очередь, по механизму обратной связи подсистемы вызывают изменения в макросистемах. В результате – биологические подсистемы осуществляют формирование адаптивно-приспособительных механизмов. Описанные принципы межсистемных взаимодействий прослеживаются и в ФСМПП. Конфликт между биологическим объектом (плодом) и средой (материнским организмом) применительно к ФСМПП должен разрешаться двумя основными путями – изменчивостью функциональных свойств и консерватизмом. Изменчивость позволяет искать новые пути развития, тогда как консерватизм направлен на сохранение важной, эволюционно приобретенной информации. В этом смысле В.А. Геодекян (2009) [86], базируясь на основных положениях теории функциональных систем П.К. Анохина (1972) [18], предлагает рассматривать половую принадлежность плода в качестве эволюционного пути разрешения конфликта в рамках наследственной информации. При этом женский пол представляет консервативное звено, а мужской – оперативное, поисковое [85-96, 51]. Таким образом, плод являющийся носителем пола обладает изначально различными биологическими свойствами, способными по-разному влиять на функциональные адаптивно-приспособительные процессы в организме беременных. Эта перестройка, в первую очередь, касается метаболизма матери, который обеспечивает рост и развитие плода.

В 2007 году Е. Sheiner [414] обнаружил большую частоту развития ГСД у беременных, вынашивающих мальчиков. Какого либо объяснения этому факту дано не было. В 2019 году А.В. Хлопониной было установлено также более частое развитие ГСД в случае мужского пола плода [265]. Именно этому факту было уделено особое внимание при постановке цели настоящего исследования.

Исходя из вышеизложенного, была сформулирована цель настоящего исследования: «Разработка новых подходов к прогнозированию и профилактике гестационного диабета и акушерских осложнений на основе изучения механизмов формирования особенностей плодo-материнских отношений в зависимости от

половой принадлежности плода» и задачи по достижению поставленной цели: исследовать частоту возникновения ГСД у беременных в зависимости от половой принадлежности плода; изучить роль центральных и периферических асимметрий в механизмах формирования гестационного сахарного диабета: определить характер межполушарных асимметрий и плацентарную латерализацию при неосложненной беременности и ГСД с учетом пола плода; выявить особенности углеводного обмена, гормонального статуса адаптационного потенциала, эндотелиальных факторов, про- и контринсулярных факторов, интерлейкинов у беременных в зависимости от пола плода и характера течения гестации; определить особенности сократительной активности правых и левых отделов матки, кровотока в сосудах маточно-плацентарного комплекса и параметров фетометрии у женщин с физиологической беременностью и гестационным сахарным диабетом с учетом половой принадлежности плода и характера акушерской патологии; установить особенности течения беременности, исходов родов и состояния новорождённых при ФБ и ГСД в зависимости от пола плода и на основе полученных результатов разработать новые подходы к построению прогноза и профилактике ГСД.

На первом этапе исследования изучали частоту встречаемости ГСД и определяли уровни ГКН у беременных с разным полом плода. Было обнаружено, что СД в 2,1 раза чаще развивался у ММ. Статистически значимых отличий в абсолютных уровнях глюкозы при проведении глюкозотолерантного теста в 11-13 и 28-30 недель беременности в зависимости от фактора «пол плода» выявлено не было.

К числу ведущих систем, определяющих характер конституции женского организма, относятся гормональный и биохимический статус. Им также принадлежит важная роль в формировании плодно-материнских отношений. Полученные результаты при анализе внутригрупповых отличий в зависимости от фактора «пол плода» указывают на существование гормональной и биохимической индивидуальности функциональных систем «мать-плацента-плод женского пола» и «мать-плацента-плод мужского пола».

Были исследованы уровни некоторых гестационно значимых гормонов, сосудисто-эндотелиальных факторов и цитокинов, играющих роль в патогенезе ГСД и формировании акушерских осложнений. Необходимо еще раз подчеркнуть, что перестройка метаболических процессов при беременности устремлена на формирование энергоресурсных депо. Эта цель достигается при помощи процессов синтеза и окисления глюкозы и жирных кислот. В результате увеличения продукции прогестинов происходит интенсификация митотических процессов. Одновременно увеличивается секреция гормонов гипофиза и активация эндокринных органов на периферии. Таким образом, формируются предпосылки для развития физиологически целесообразной инсулинрезистентности. У ММ такая перестройка в материнском организме может значительно усиливаться, вплоть до срыва регуляции обмена и формирования ГСД.

Анатомо-функциональной мишенью для метаболических трансформаций во время беременности является маточно-плацентарный комплекс [212, 210, 203, 56]. Особая роль в реализации этих воздействий на МППК принадлежит сосудистой системе матки и плаценты и интенсивности кровотока в них при непосредственном участии вазоконстрикторов и вазодилататоров. При ГСД имеется очень высокий риск развития нарушений баланса между вазоконстрикторами и вазодилататорами, с преобладанием активности вазоконстрикторов за счет активации симпато-адреналовой системы, которая значительно возрастает при повышении уровня инсулина. В условиях гиперинсулинемии происходит активация симпатических нейротрансмиттеров с последующим вазоспазмом. Именно таким образом формируются предпосылки для формирования нарушений процессов ангиогенеза и вазодилатации, которые лежат в основе морфогенеза плаценты и развития внутриутробного плода. В процессе анализа доплерометрических показателей кровотока в материнских и плодовых сосудах при ГСД был выявлен более выраженный вазоспазм сосудов (повышение показателей КСК) в материнской части плаценты преимущественно у

ММ. В этой же подгруппе регистрировались максимальные темпы роста плода и формировалась макросомия плода.

Свое участие в сосудистой «катастрофе» вносит гипрсимпатикотония, обусловленная активацией ренин-ангиотензиновой системы, с последующим повторным выбросом вазоконстрикторов. На фоне нарастающего периферического вазоспазма у беременных прогрессирует нарушение транспорта глюкозы в мышцах, что способствует усилению ИР, которая была более выражена ММ. Целый каскад нарушений, обусловленных ИР способствует прогрессированию эндотелиальной дисфункции, которая лежит в основе большинства гестационных осложнений [27, 297, 376, 372, 436].

Еще одним источником нарастающего вазоспазма явились более высокие уровни стресс-либерирующих гормонов: установлено значительное повышение концентрации АКТГ, кортизола и эндотелина-1, обладающего вазоконстрикторными свойствами, которое отмечалось преимущественно у ММ при ГСД. Одновременно с этим повышался тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы, обуславливавший более частые эпизоды повышения артериального давления, вплоть до развития преэклампсии за счет усиления правополушарных эфферентных влияний. Уровни АКТГ и кортизола повышались по мере прогрессирования гестации как при неосложненном течение беременности, так и при ГСД, однако абсолютные их значения были существенно выше при гестационном диабете (на 28,6% и 21,9% соответственно) у ММ.

Известно, что источниками продукции кортизола во время гестации являются надпочечники матери и плода, плацентарная ткань и печень плода. Именно кортизолу принадлежит важная регуляторная роль в углеводном обмене, а также обеспечении стресс-устойчивости материнского организма [116, 257, 265]. Более высокая продукция кортизола при ГСД способствует формированию патологической инсулинрезистентности, усилению липидогенеза, которые преобладали у ММ. Опосредованно повышение продукции кортизола способствует повышению аппетита, переяданию и формированию ожирения [227].

Немаловажное значение в поддержании гестационных процессов принадлежит мелатониновому обмену, ответственному за формирование биоритмической организации функциональных процессов у матери и плода, а также, в частности, оказывающему модулирующее влияние на маточную активность: в течение гестации – блокирующее влияние, в родах – потенцирующее влияние [51, 144, 203, 265, 63]. В рамках проведенных исследований при оценке уровней 6-сульфатоксимелатонина в утренней порции мочи обследованных беременных как в I, так и II клинических группах у ММ регистрировались более низкие значения мелатонина как на протяжении всей беременности, так и непосредственно перед родами (на 28, 6% по сравнению с матерями девочек,  $p=0,04$ ), что, по-видимому, объясняется более высокой продукцией тестостерона у ММ, который является антагонистом мелатонина. Такой механизм является биологически целесообразным и направлен на защиту гонад плодов мужского пола, поскольку мелатонин способен оказывать агрессивное влияние на ткань яичек, опосредуя формирование мужского бесплодия [265].

Как уже упоминалось выше, большое значение в аранжировке гестационных процессов имеет фактор YGF-1, обеспечивающий регуляцию ростовых и обменных процессов в ФСМПП и способствующий утилизации глюкозы в жировой и мышечной ткани [84, 333, 283]. Повышение именно этого фактора способствует развитию фетопатии. Выявлены более высокие показатели YGF-1 ( $p=0,01$ ) у ММ (на 18,4%) по сравнению с МД.

К числу патогенетически значимых факторов при ГСД относится RAGE фактор, являющийся конечным продуктом гликозилирования. В зависимости от пола плода его уровень был выше у МД (на 19,4%,  $p=0,04$ ), что свидетельствовало о более выраженной «заинтересованности» организма матерей девочек в снижении иммунного ответа материнского организма на эмбриональные ткани.

При анализе уровней СЭФР-А установлены более низкие (на 23,7%,  $p=0,02$ ) абсолютные его значения у МД по сравнению с ММ. Аналогичная закономерность прослеживалась в уровнях ЭТ-1 как при ФБ, так и при ГСД.

В процессе оценки показателей цитокинового баланса у матерей мальчиков регистрировались существенно более высокие уровни ИЛ-1  $\beta$  в обеих клинических группах ( $p=0,03$ ). Известно, что ФНО- $\alpha$  и ИЛ- $\beta$  относятся к числу непосредственных индукторов ИЛ-6, имеющих провоспалительную направленность. Его уровень, начиная со второго триместра беременности, был значимо выше при ГСД у МД ( $p=0,01$ ). В этой же (по половому диморфизму) подгруппе с ГСД были значимо выше уровни ИЛ-10 и ИЛ-12, отвечающих за формирование клеточного иммунитета.

Таким образом, в процессе изучения гормонального статуса, системы факторов роста и цитокинов установлена большая «цена адаптации» женского организма при формировании гестационной перестройки у беременных с плодами мужского пола.

Детализации, полученных при изучении гормонального статуса, результатов был посвящен раздел по изучению характера адаптационных процессов в материнском организме. Установлено, что при ГСД чаще обнаруживались показатели ИФИ, свидетельствовавшие о напряжении адаптации и ее срыве (в 1,72 и 1,53 раза соответственно) по сравнению с ФБ. В зависимости от фактора «пол плода» эти показатели чаще выявлялись у ММ, что сопровождалось более высокими значениями гормонов стресса, активацией ренин-ангиотензиновой системы и преобладанием анаболических процессов, повышавших риск развития ГСД.

Поскольку репродуктивная система женщин организована по доминантно-асимметричному принципу (правоориентированный, левоориентированный и комбинированный типы ФСМПП) на следующем этапе исследования был проанализирован характер морфо-функциональных асимметрий у женщин с плодами разного пола. В связи с этим была проанализирован характер плацентарной латерализации у женщин с ФБ и ГСД с учетом половой принадлежности вынашиваемого плода. Установлено, что при ФБ в подавляющем большинстве случаев преобладало правостороннее расположение плаценты, как у

ММ, так и у МД. Однако число амбилатеральных и левых плацент было больше у ММ при ГСД.

Полученные результаты свидетельствовали о более частой анатомо-функциональной вовлеченности левых отделов матки в процессы nidации и последующей имплантации именно в случае вынашивания плодов мужского пола. Кроме того, для беременных с ГСД значительно чаще были характерны признаки морфо-функциональной симметрии в виде амбилатеральной плацентации, задействующей гемодинамический ресурс одновременно и правой и левой маточных артерий. Напротив, для ФБ были более характерны процессы морфо-функциональной асимметрии с преимущественно правосторонней плацентацией.

Поскольку был установлен факт более частого (в 2,1 раза) формирования ГСД у ММ представлял значительный интерес поиск возможных механизмов регуляции, объясняющих этот феномен с позиции морфо-функциональных асимметрий (Рисунок 12).

Во-первых, у ММ в большем проценте случаев, чем у МД, выявлялось амбилатеральное и левостороннее расположение плаценты. Учитывая, что в динамике гестации из субплацентарной зоны миометрия в случае амбилатеральной и левоориентированной плацентации в контрлатеральное (по отношению к плаценте) правое полушарие головного мозга поступает афферентный поток импульсов, следует полагать, что именно в этом полушарии формируется гестационная доминанта, что было подтверждено в процессе электроэнцефалографических исследований. А, как известно, согласно данным литературы, правому полушарию головного мозга принадлежит ведущая роль в регуляции обменных процессов [200-203]. Правое полушарие у правшей, которых большинство в популяции, является субдоминантным и его активация во время беременности может стать причиной метаболических срывов в виде ГСД.

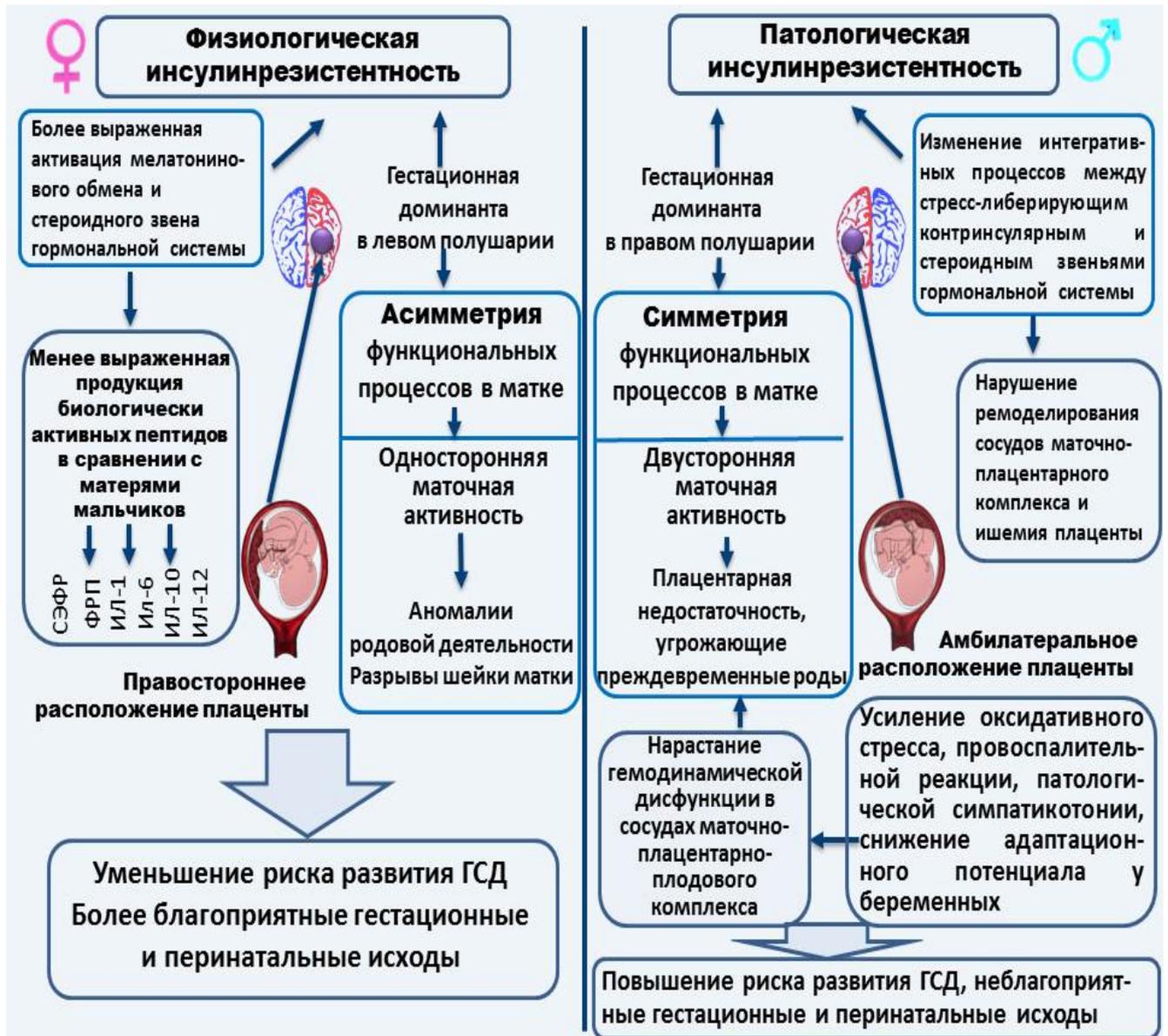


Рисунок - 12 – Патогенетические аспекты формирования гестационного сахарного диабета у беременных в зависимости от половой принадлежности плода и стереоизомерии функциональных процессов в системе «мать-плацента-плод»

Для обоснования данного предположения было проведено изучение ЭЭГ активности мозга обследуемых беременных. В процессе анализа электроэнцефалограмм было установлено, что у женщин с ФБ (преимущественно у МД) регистрировалось усиление бета-частот в передних (лобных) отделах левого полушария. У женщин с амбилатеральным расположением плаценты при ГСД (преимущественно у ММ) выявляли повышение мощности альфа- и тета-

активности в корковых структурах лобных областей правополушарных отделов головного мозга. Было также обнаружено снижение мощности быстрых частот ЭЭГ, наиболее характерное для беременных с ГСД с амбилатеральным расположением плаценты у ММ.

Полученные результаты подтверждали более выраженную активацию правополушарных структур головного мозга, отвечающих за регуляцию обменных процессов, у ММ при ГСД.

Кроме этого были установлены существенные отличия характера ЭЭГ-активации на различных этапах гестации: при ФБ в течение всей беременности отмечалось преобладание активации контрлатерального по отношению к участку плацентации полушария головного мозга, тогда как для ГСД было характерно изменение знака межполушарной асимметрии по отношению к латерализации плаценты, что свидетельствовало об ослаблении афферентных сигналов с периферии и торможении гестационной доминанты.

Немаловажное значение имел фрагмент исследования, посвященный изучению функциональных особенностей маточно-плацентарного комплекса, одним из элементов которых являются маточные сокращения. Маточные контракции обнаруживаются с 16-й недели беременности и являются неотъемлемым компонентом маточно-плацентарной «помпы». Имеются в виду локальные субплацентарные сокращения, обеспечивающие регулярное поступление крови в кателедоны и отвечающие за поддержание оптимального уровня кровотока в сосудах матки и плаценты. Генерализованная маточная активность характерна для родовой деятельности, как срочной, так и преждевременной [56, 58, 206].

Анализ данных механогистерографического исследования сокращений правых и левых отделов матки позволил установить, что в обеих клинических группах преобладали односторонние (преимущественно правосторонние маточные контракции. Однако у женщин с ГСД значительно чаще регистрировалась генерализованная двусторонняя форма маточных контракций, характерных для преждевременных родов.

Независимо от фактора «пол плода» в обеих клинических группах доминировала односторонняя (преимущественно правосторонняя) МА, однако доля левосторонних и двусторонних контракций, свидетельствовавших о преобладании функциональной симметрии в матке, была выше у ММ. Этот факт объясняется тем, что именно у ММ значительно выше частота встречаемости левостороннего и амбилатерального расположения плаценты. Доминирование процессов функциональной симметрии в матке у ММ обуславливает больший процент случаев преждевременных родов в этой подгруппе.

В процессе анализа клинического течения гестации и исходов родов установлена более высокая частота встречаемости целого ряда акушерских осложнений именно у матерей мальчиков. Анализ частоты возникновения осложнений беременности в «0» группе позволил обнаружить, что у ММ чаще регистрировалась плацентарная недостаточность (363/1114 (32,6%) по сравнению с 181/934 (19,4%) у МД,  $p=0,001$ ). У МД гестация чаще осложнялась анемией легкой степени (270/934 (28,9%) по сравнению с 163/1114 (14,6%) у ММ,  $p=0,001$ ).

Роды через естественные родовые пути в зависимости от фактора «пол плода» в Ia и Ib группах значимо не отличались (674/934 (72,2%) у МД и 807/1114 (72,4%) у ММ,  $p=0,93$ ); частота родоразрешения при помощи операции кесарева сечения также значимо не отличалась в подгруппах с разным полом плода (260/934 (27,8%) у МД и 307/1114 (27,6 %) у ММ,  $p=0,96$ ). Анализ сроков родов показал, что более высокая частота преждевременных родов при ГСД была в группах матерей, вынашивающих мальчиков (325/1114 (29,2%) в сравнении с 118/934 12,6% у МД,  $p=0,001$ ). У МД значимо чаще регистрировалась незрелая шейка матки (164/934 (17,6%) по сравнению с 80/1114 (9,2% ) у ММ,  $p=0,03$ ) и аномалии родовой деятельности (155/934 (16,6%) в сравнении с 77/1114 (6,9%) у ММ,  $p=0,04$ ).

При анализе осложнений послеродового и раннего послеродового периодов у ММ были установлены более частые случаи плотного прикрепления плаценты и задержки в полости матки плацентарной ткани, послеродовых гипотонических

кровотечений, что приводило к более высокой (в 1,6 раза) частоте применения нерадикальных методов гемостаза. При анализе травм мягких тканей родовых путей было установлено, что у рожениц детьми женского пола значимо чаще по сравнению с ММ выявлялись разрывы шейки матки (148/934 (15,8%) у МД в сравнении с 52/1114 (4,7%) у ММ,  $p=0,04$ ), разрывы промежности I-II степени чаще выявлялись у ММ (118/1114 (10,6%) в сравнении с 26/934 (2,8%) у МД,  $p=0,03$ ), что, по-видимому, связано с более частым обнаружением макросомии плода у ММ по сравнению с МД (437/1114 (39,2%) против 250/934 (26,8%),  $p=0,001$ ).

Состояние новорожденных по шкале Апгар при ГСД в зависимости от половой принадлежности плода также свидетельствовало о более низких (7 и ниже баллов) показателях на 1-й минуте после рождения преимущественно у новорожденных мужского пола (241/1114 (21,6%) против 90/934 (9,6%),  $p=0,001$ ).

Еще один важный патогенетический механизм, выявленный в процессе проведенных исследований, позволил определить вектор дальнейших профилактических мероприятий: согласно результатам корреляционного и многофакторного видов статистического анализа именно у матерей мальчиков в I и III триместрах беременности отсутствовала адекватная внутрисистемная интеграция гормональных подсистем, в частности, стресс-либерирующих подсистем с подсистемами стероидогенеза, тогда как у матерей девочек такая интеграция четко прослеживалась. Это означает, что у матерей мальчиков имелись предпосылки к снижению стресс-устойчивости и адаптивности, что подтверждалось также данными ИФИ. В связи с этим, согласно многочисленным данным литературы, среди возможных методик профилактики и коррекции нарушений, характерных для ГСД, физические нагрузки способствуют утилизации кортизола, нормализации углеводного обмена и снижению уровня глюкозы в крови, профилактике метаболического синдрома.

Для реализации этой цели в прегравидарном периоде была выбрана методика дозированных аэробных физических нагрузок средней и малой

мощности, предусматривающая ходьбу в среднем темпе в течение 60 минут утром и вечером.

Для беременных в I триместре после проведения неинвазивного генетического теста по определению пола плода, в случае мужского пола предлагалась специальная латеральная гимнастика, направленная на повышение активности левополушарных отделов головного мозга женщин и снижение правополушарной активности, способствующей формированию метаболических нарушений. Именно снижение частоты встречаемости пациенток с амбилокализованными плацентами (на 24,1%) способствовало уменьшению случаев активации правого обмен-ассоциированного полушария [203], профилактике нарушений метаболического гомеостаза и вазопрессорных эффектов, что позволило снизить частоту развития ГСД на 34,5%, число акушерских осложнений (угрозы прерывания беременности - на 29,4%, плацентарной недостаточности на - 37,2%).

В процессе оценки эффективности предложенной программы прегравидарного и гестационного сопровождения было доказано экономическое превосходство сочетанной коррекционной стратегии, предусматривающей использование аэробных физических нагрузок средней мощности и латеральной гимнастики, что способствует сокращению числа повторных курсов терапии ГСД в 1,5 раза, их продолжительности, а также снижению фармакологической нагрузки на организм матери и плода. Экономическая эффективность предложенного метода составила 2,4.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты способствуют расширению научных представлений о закономерностях формирования ГСД, способов его прогнозирования и профилактики в зависимости от пола плода и морфо-функциональной стереоизомерии в ФСМПП. Характер плодно-материнских отношений при вынашивании плодов разного пола определяется спецификой нервных, биохимических, гормональных сигналов, которыми обменивается подсистема «мать» и подсистема «плод» с самых ранних этапов гестационного взаимодействия. В результате проведенных исследований установлено, что у ММ формируются предпосылки для более частого в 2,1 раза (по сравнению с МД) развития ГСД. К числу уже установленных ранее механизмов формирования ГСД необходимо добавить нарушение внутрисистемной интеграции половых, стресс-либерирующих, стероидных и контринсулярных гормонов в рамках целостной эндокринной системы матери в I триместре беременности, преобладающих преимущественно у матерей мальчиков. Отсутствие адекватной интеграции этих гормональных подсистем на ранних этапах гестационного процесса способствует развитию инсулинрезистентности, снижению стресс-устойчивости и адаптивности организма беременных при данном виде полового диморфизма. Формированию метаболических «срывов» в виде ГСД способствует также стереоспецифика центрально-периферических отношений, характеризующаяся более частым амбилатеральным расположением плаценты у матерей мальчиков. При таком варианте плацентарной латерализации усиливается афферентация из участка плацентации в недоминантное правое обмен-ассоциированное полушарие головного мозга, в результате чего потенцируется нарушение метаболического гомеостаза, усиление вазопрессорных процессов и снижение адаптационного потенциала женского организма.

Для профилактики ГСД в рамках прегравидарной подготовки предложены дозированные аэробные физические нагрузки средней мощности,

способствующие нормализации интегративных процессов в гормональном статусе, повышению стресс-устойчивости и улучшению метаболизма в женском организме, а также латеральная гимнастика в I триместре беременности, которая направлена на активацию доминантного левого полушария и профилактику метаболической дисфункции. Предложенная дополнительная немедикаментозная профилактическая стратегия высоко эффективна, безопасна и способствует снижению риска возникновения акушерской патологии, повторных госпитализаций, а также медикаментозной нагрузки на организм матери и плода.

Проведенные исследования позволяют сделать следующие **ВЫВОДЫ:**

1. Мужской пол плода в сочетании с амбилатеральным расположением плаценты являются факторами, опосредующими при беременности более частое развитие гестационного сахарного диабета (в 2,1 раза), плацентарной недостаточности (в 1,6 раза) и преждевременных родов (в 1,8 раза).

2. В случае мужского пола плода в материнском организме уже в I триместре беременности отмечается нарушение функциональной пластичности гормональной системы, проявляющееся в ослабление процессов внутрисистемной интеграции между подсистемами стресс-либерирующих (АКТГ и кортизол), стероидных (прогестерон, эстриол) и контринсулярных (пролактин) гормонов, модулируемое левоориентированным типом стереоизомерии функциональных процессов в ФСМПП и способствующее манифестации ГСД.

3. При ГСД у беременных с мужским полом плода отмечается более высокая продукция сосудисто-эндотелиальных факторов (СЭФР-А, эндотелина-1, ЭФР) и интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12), а также регистрируются более низкие показатели свободного эстриола (на 32,6%), прогестерона (на 24,8%) и плацентарного лактогена (на 19,7%) в сравнении с матерями девочек, что сопровождается менее благоприятными показателями адаптационного потенциала женского организма в условиях метаболических нарушений.

4. В центральных механизмах регуляции при ГСД преимущественно у беременных с плодами мужского пола выявлено изменение характера межполушарной асимметрии головного мозга: отмечается преобладание активационных процессов в правой обмен-ассоциированной гемисфере за счет доминирующего амбилатерального расположения плаценты (47,4%), тогда как при правосторонней плацентации, чаще встречающейся у беременных с плодами женского пола (59,2%), регистрируется увеличение активации в передней зоне левого полушария. Преобладание активационных процессов справа сопровождается усилением как функциональной симметрии в головном мозге, так и функциональной симметрии в матке, потенцирующей развитие преждевременных родов.

5. При вынашивании плодов мужского пола у беременных с ГСД на фоне доминирующего (в 1,8 раза) амбилатерального расположения плаценты в 2,3 раза чаще (по сравнению с беременными, вынашивающими плодов женского пола) обнаруживаются двусторонние маточные контракции, что обуславливает более выраженный вазоспазм сосудов маточно-плацентарного комплекса (повышение показателей КСК в маточных и пуповинной артерии у 57,2% беременных), способствующие развитию плацентарной недостаточности.

6. Половая принадлежность плода при ГСД опосредует отличия по следующим акушерским осложнениям и состоянию новорожденных: у матерей мальчиков в 1,4 раза чаще регистрируется преждевременная отслойка плаценты, в 1,8 раза чаще – умеренная преэклампсия, тогда как у матерей девочек – в 2 раза чаще выявляется анемия легкой степени, в 1,5 раза - незрелая шейка матки, в 2,3 раза чаще – разрывы шейки матки и аномалии родовой деятельности. Состояние новорожденных по шкале Апгар свидетельствует о более низких (7 и ниже баллов) показателях на 1-й минуте после рождения преимущественно у новорожденных мужского пола.

7. На основе проведенных исследований разработана двухэтапная система профилактики гестационного сахарного диабета, включающая в себя прегравидарный этап (с использованием умеренных аэробных физических

нагрузок средней мощности) и собственно гравидарный этап (с дополнительным применением латеральной гимнастики в I триместре). Программа направлена на улучшение регуляции метаболических процессов, адекватную активацию гестационно-аранжирующих гормональных подсистем, повышение стресс-устойчивости женского организма, что позволило снизить риск возникновения ГСД на 34,5%, плацентарной недостаточности на - 37,2%, преждевременных родов в 1,8 раза, повысить долю новорожденных с высокими показателями здоровья в 1,2 раза.

### **Практические рекомендации.**

1. Беременность обуславливает перестройку метаболических процессов в женском организме по типу «физиологического метаболического синдрома», что сопровождается повышением вероятности возникновения метаболической дисфункции, вплоть до метаболического «срыва» в виде гестационного сахарного диабета и акушерских осложнений, в связи с чем, с целью их профилактики всем женщинам рекомендуется в программу прегравидарной подготовки дополнительно включить анаэробные физические нагрузки средней мощности (ходьба в среднем темпе 30 минут утром и 30 минут вечером ежедневно в течение 6 месяцев до наступления планируемой беременности).

2. На этапе уже наступившей беременности в I триместре при помощи неинвазивного теста необходимо установить пол плода и, в случае его мужской принадлежности, отнести беременную в группу риска по развитию ГСД, усилить профилактические мероприятия в отношении гестационного сахарного диабета, плацентарной недостаточности и преждевременных родов согласно «Клиническим рекомендациям РФ» по данным патологиям. Дополнительно рекомендуется ежедневное проведение комплекса упражнений («Латеральная гимнастика», «Приложение» 1).

3. У беременных с мужским полом плода с I триместра необходимо осуществлять регулярный контроль уровня глюкозы в плазме венозной крови

натошак, в 24-28 недель проводить глюкозотолерантный тест и определять уровень гликированного гемоглобина.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы.**

Необходимо дальнейшее проведение исследований по выявлению особенностей плодно-материнских отношений с учетом половой принадлежности плода с последующей разработкой индивидуальных подходов к прогнозированию, профилактике и диагностике гестационных осложнений при ГСД, что будет способствовать улучшению оказания качества медицинской помощи беременным женщинам. Дальнейшие исследования позволят создавать индивидуализированные программы гестационного сопровождения в зависимости не только при ГСД, но и других акушерских осложнениях. Предложенные способы прогноза и профилактики могут быть рекомендованы для использования в работе медицинских подразделений акушерско-гинекологического профиля, что будет способствовать снижению перинатальной заболеваемости и смертности.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

ГСД – гестационный сахарный диабет

ИР – инсулинорезистентность

ГИ – гиперинсулинизм

НП-У – уровень нейрпептида У

ФСМПП – функциональная система «мать-плацента-плод»

СЭФР-1 – сосудисто-эндотелиальный фактор роста

ЭФР – эпидермальный фактор роста

ФРП – фактор роста плаценты

ФНО – фактор некроза опухоли

ИЛ – интерлейкины

ФБ – физиологическая беременность

НbA1c – гликированный гемоглобин

НОМА-IR – индекс резистентности к инсулину

ФМА – функциональная межполушарная асимметрия

ИФИ – индекс функциональных состояний

ЭЭГ – электроэнцефалография

Нb – гемоглобин

Ht – гематокрит

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

АЧТВ – частичное тромбопластиновое время

ПВ – протромбиновое время

ТВ – тромбиновое время

МНО – международное нормализованное отношение

РФМК – растворимые фибринмономерные комплексы

ИФА – иммуноферментный анализ

RAGE – рецептор конечных продуктов гликозилирования

RBP – ретинол - связывающий белок

СД – сахарный диабет

ИМТ – индекс массы тела

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

МППК – маточно-плацентарно-плодовый комплекс

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$

ЭФР – эпидермальный фактор роста

VEGF-A – фактор роста эндотелия сосудов

PLGF – плацентарный фактор роста

TGF- $\beta$ 1 – трансформирующий фактор роста- $\beta$ 1

ЭТ-1 – эндотелин-1

АМГФ – альфа-2-микроглобулин фертильности

AGE – конечные продукты гликозилирования

IL-1 – интерлейкин – 1

ЭД – эндотелиальная дисфункция

ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1

ТФР- $\beta$ 1 – трансформирующий фактор роста- $\beta$ 1

PDGF – тромбоцитарный фактор роста

ФРФ – фактор роста фибробластов

ИФР – инсулиноподобный фактор роста

ГПН – уровень глюкозы в венозной плазме натощак

HbA<sub>1c</sub> – уровень гликированного гемоглобина

ПТГ – проба на толерантность к глюкозе

МПП – мужской пол плода

ЖПП – женский пол плода

ММ – матери мальчиков

МД – матери девочек

ФСМПП – функциональная система «мать-плацента-плод»

АКТГ – адренокортикотропный гормон

6-SOMT – 6-оксисульфатмелатонин

АФР – ангиогенные факторы роста

ПМП – плоды мужского пола  
БПР – бипаритетальный размер головки плода  
ОГ – окружность головы  
ОЖ – окружность живота  
ДП – длина плеча  
ДБ – длина бедра плода  
КСК – кривые скоростей кровотока  
ПМА – правая маточная артерия  
ЛМА – левая маточная артерия  
АП – артерия пуповины  
СМА – среднемозговая артерия плода  
Апл – амбилатеральное расположение плаценты  
Лпл – левостороннее расположение плаценты  
Ппл – правостороннее расположение плаценты  
СпМ – максимальная спектральная мощность  
ТГ – течение гестации  
О – область мозга  
ЛП – Локализация плаценты»  
ПП – пол плода  
УПР – угроза преждевременных родов  
ЗРП – задержка роста плода  
ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность  
СтКС – стандартная коррекционная стратегия  
СоКС – сочетанная коррекционная стратегия  
ЧЖНЛ – число женщин, которых необходимо лечить  
1АМ I – альтернативная методика  
2АМ II – альтернативная методика

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абрамова, М. Е. Гестационный сахарный диабет: скрининг и диагностические критерии в ранние сроки беременности / М. Е. Абрамова, З. С. Ходжаева, К. А. Горина, К. Т. Муминова, К. В. Горюнов, А. К. Рагозин, Д. Н. Силачев // *Акушерство и гинекология*. – 2021. – № 5. – С. 25-32.
2. Агаджанян, Н. А. Нормальная физиология / Н. А. Агаджанян, В. М. Смирнов / *Учебник*. Изд.: МИА. – 2009. – 520 с.
3. Агаджанян, Н. А. О физиологических механизмах биологических ритмов / Н. А. Агаджанян, А. А. Башкиров, И. Х. Власова // *Успехи физиол. наук*. – 1987. – № 4. – С. 80 –104.
4. Агаджанян, Н. А. Основы физиологии человека. Том 1. Нормальная физиология человека / Н. А. Агаджанян. – М.: РУДН, 2012. – 443 с.
5. Агаджанян, Н. А. Основы физиологии человека. Том 2 Нормальная физиология человека / Н. А. Агаджанян. – М.: РУДН, 2014. – 368 с.
6. Агаджанян, Н. А. Ритмы жизни и проблема адаптации / Н. А. Агаджанян // *Симп. «Циркадные ритмы человека и животных»*. – Фрунзе: Илим, 1975. – С. 11-14.
7. Агаджанян, Н. А. Хроноструктура репродуктивной функции / Н. А. Агаджанян, И. В. Радыш, С. И. Краюшкин. – М.: «КРУК», 1998. – 244 с.
8. Айламазян, Э. К. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины: руководство для врачей / Под ред. Э. К. Айламазяна. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 432 с.
9. Айламазян, Э. К. Акушерство. Национальное руководство / Э. К. Айламазян, В. И. Кулаков, В. Е. Радзинский, Г. М. Савельева. – М. – 2009. – 1218 с.
10. Александров, Ю. И. Психофизиология: Учебник для вузов. 2-е изд., доп. и перераб. / Под. ред. Ю. И. Александрова. – СПб.: Питер, 2003. – 496 с.
11. Алякринский, Б. С. Адаптация в аспекте биоритмологии. Проблемы временной организации животных систем / Под ред. А. М. Генина. – М., 1979. – С. 8-36.

12. Алякринский, Б. С. Биологические ритмы и организация жизни человека в космосе / Б. С. Алякринский // Проблемы космической биологии. – Т. 46. – М.: Наука, 1983. – 248 с.
13. Алякринский, Б. С. По закону ритма. / Б. С. Алякринский, С. И. Степанова. – М.: Наука, 1985. – 175 с.
14. Аметов, А. С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения / А. С. Аметов – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – С. 430-435
15. Амосов, Н. М. Раздумья о здоровье. – 3-е изд., доп., перераб. / Н. М. Амосов. – М.: Физкультура и спорт, 1987. – 64 с.
16. Андрианова, О. Л. Роль многофакторного подхода в лечении ожирения у женщин / О. Л. Андрианова, Г. Х. Мирсаева, Р. М. Фазлыева, Л. А. Ибрагимова // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 1. – С. 8-12.
17. Анисимов, В. Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма / В. Н. Анисимов // Успехи физиол. наук. – 2008. – Т. 39, № 4. – С. 40-65.
18. Анохин, П. К. Очерки по физиологии функциональных систем / П. К. Анохин. – М.: Медицина, 1975. – 447 с.
19. Анохин, П. К. Узловые вопросы теории функциональных систем / П. К. Анохин. – М.: Наука, 1980. – 197 с.
20. Апанасенко, Г. Л. Физическое развитие детей и подростков / Г. Л. Апанасенко. – Киев: Здоровье, 1985. – 80 с.
21. Арбатская, Н. Ю. Тактика диагностики и лечения нарушений углеводного обмена во время беременности / Н. Ю. Арбатская // Научно-практический медицинский журнал доктор.ру. Гинекологическая эндокринология. – 2008. – №6. – С. 81-86.
22. Аршавский, И. А. Очерки по возрастной физиологии / И. А. Аршавский. – М.: Медицина, 1967. – 476 с.
23. Аршавский, И. А. Роль гестационной доминанты в качестве фактора, определяющего нормальное или уклоняющееся от нормы развитие зародыша / И. А. Аршавский // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. – М.: Медицина, 1957. – С. 320-333.
24. Афифи, А. Статистический анализ: Подход с использованием ЭВМ / А. Афифи, С. Эйзен / Пер: с англ. – М.: Мир, 1982. – 486 с.

25. Ахметова, Е. С. Анализ риска развития гестационного сахарного диабета в зависимости от сезона года / Е. С. Ахметова, В. А. Мудров, А. М. Зиганшин // Лечение и профилактика. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 64-70.
26. Ахметова, Е. С. Особенности течения беременности при гестационном сахарном диабете и прогнозирование диабетической фетопатии / Е. С. Ахметова, Н. В. Ларева, В. А. Мудров, Е. С. Гергесова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, № 4. – С. 14-24.
27. Бабенко, А. Ю. Метаболический синдром. Монография / А. Ю. Бабенко, Е. В. Балуква, Н. В. Барышникова и др. – Санкт-Петербург, Изд-во: Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" Минздрава РФ, 2020. – 496 с.
28. Баевский, Р. М. Оценка адаптивных возможностей и риск развития заболеваний / Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. – М.: Медицина, 1997. – 235 с.
29. Баранов, В. Г. Руководство по клинической эндокринологии. – Л.: Медицина. Ленингр. отд-ние, 1977. – 663 с.
30. Баринова, И. В. Математическое прогнозирование результата родов у матерей с сахарным диабетом 2 типа / И. В. Баринова, В. М. Гурьева, Ю. Б. Котов и др. // Вестник Национального исследовательского ядерного университета МИФИ. – 2019. – Т. 8. – № 2. – С. 179-187
31. Башмакова, Н. В. Роль дисфункции эндотелия в возникновении синдрома задержки роста плода / Н. В. Башмакова, П. Б. Цывьян, Г. Н. Чистякова, И. В. Данькова, Ю. М. Трапезникова, А. Н. Чуканова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17, № 3. – С. 21-26.;
32. Башмакова, Н. В. Роль ожирения матери в формировании внутриутробно программированных заболеваний / Н. В. Башмакова, Л. В. Макаренко, П. Б. Цывьян // Эфферент. терапия. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 7-9.;
33. Башмакова, Н. В. Связь исходов беременности с метаболизмом аминокислот у плода и ожирением у матери / Н. В. Башмакова, П. Б. Цывьян, Л. А. Пестряева // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 6. – С. 46-51.
34. Белозерова, Л. М. Работоспособность и возраст /Л. М. Белозерова. – Пермь, 2001. – 328 с.

35. Белоцерковцева, Л. Д. Ведение беременности при гестационном сахарном диабете / Л. Д. Белоцерковцева, Е. Н. Конченкова, И. И. Киличева, С. Е. Иванников // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 40-44.

36. Белоцерковцева, Л. Д. Особенности метаболического синдрома у женщин в различные периоды жизни: патогенез, клиника, диагностика, лечение / Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, Е. В. Корнеева и соавт. – М.: Академия естествознания, 2010. – 73 с.

37. Белоцерковцева, Л. Д. Особенности течения многоплодной и одноплодной беременности при гестационном сахарном диабете / Л. Д. Белоцерковцева, И. И. Мордовина, Е. Н. Ерченко, И. А. Кудринских // Вестник СурГУ. Медицина. – 2021. – № 1 (47). – С. 42-48.

38. Белоцерковцева, Л. Д. Современный взгляд на проблему лечения гестационного сахарного диабета / Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, И. Ю. Добрынина, Е. Н. Конченкова // Вестник СурГУ. Медицина. – 2020. – № 1 (43). – С. 49-58.

39. Беляева, Е. Д. Клинико-метаболический синдром плацентарной недостаточности у беременных септальными пороками сердца: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.01 / Беляева Евгения Дмитриевна. – Пермь, 2008. – 19 с.

40. Беляков, Н. А. Ожирение. Руководство для врачей / Под ред. Н. А. Белякова, В. И. Мазурова. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2003. – 520 с.

41. Бердичевская, Е. М. Особенности проявлений симметрии - асимметрии в ситуационных видах спорта / Е. М. Бердичевская, М. С. Кошелева, Е. Н. Шевцова, А. А. Баранчук, А. М. Пантелеева // Материалы научной и научно-методической конференции профессорско-преподавательского состава Кубанского государственного университета физической культуры, спорта и туризма. – 2017. – Т. 1, № 1-1. – С. 167.

42. Болотская, Л. Л. Использование новых технологий для контроля гликемии у пациенток с различными нарушениями углеводного обмена во время беременности. / Л. Л. Болотская, И. Н. Ульянова, Л. В. Савельева // Медицинский Совет. – 2018. – №4. – С. 106-111.

43. Боровик, Н. В. Результаты использования новых критериев диагностики и лечения гестационного сахарного диабета / Н. В. Боровик, А. В. Тиселько, О. Н. Аржанова и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 1, Вып. 4. – С. 21-25.

44. Боташева, Т. Л. Анатомо-функциональные особенности системы «мать-плацента-плод» в предродовом периоде в различные сезоны года в зависимости от стереоизомерии маточно-плацентарного комплекса / Т. Л. Боташева, Н. А. Рогова, В. В. Авруцкая, Л. В. Каушанская, Е. М. Александрова // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4. – С. 157. Режим доступа: [www.science-education.ru/110-9959](http://www.science-education.ru/110-9959).

45. Боташева, Т. Л. Ангиогенные факторы и цитокины у женщин при физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода / Т. Л. Боташева, В. А. Линде, Н. В. Ермолова, А. В. Хлопонина, О. Д. Саргсян, В. В. Барина // Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – Т. 19, №2. – С. 22-27.

46. Боташева, Т. Л. Асимметрия контрактильной активности матки: автореф. дис... кан. мед. наук: 14.00.01 / Боташева Татьяна Леонидовна. – Ростов н/Д, 1992. – 20 с.

47. Боташева, Т. Л. Влияние метаболического гомеостаза на вегетативный статус женщин в зависимости от стереоизомерии функциональной системы «мать-плацента-плод» / Т. Л. Боташева, Н. В. Палиева, В. Е. Радзинский, Е. Б. Гудзь, О. П. Заводнов // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25143>

48. Боташева, Т. Л. Влияние пола плода на систему ангиогенных факторов и цитокинов у женщин во II-III триместрах физиологической и осложненной беременности / Т. Л. Боташева, В. А. Линде, Т. Н. Погорелова, Н. В. Ермолова, В. В. Гунько, О. Д. Саргсян, В. В. Барина // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 8. – С. 40-46.

49. Боташева, Т. Л. Значимость половой принадлежности плода в структуре акушерской патологии у беременных с гестационным сахарным диабетом / А.Д. Фабрикант, Т.Л. Боташева, А.Н.Рымашевский, Ю.А. Петров,

Н.В. Палиева, Л.В. Каушанская, А.В. Хлопонина // Медицинский вестник Юга России. – 2021. – Т. 12, №4. – С. 20-26.

50. Боташева, Т. Л. Особенности гликемического статуса, про- и контринсулярных факторов у беременных с гестационным сахарным диабетом в зависимости от половой принадлежности плода / Т.Л. Боташева, А.Н. Рымашевский, А.Д. Фабрикант, Ю.А. Петров, Н.В. Палиева, В.О. Андреева, Е.Ю. Лебедеко, А.В. Хлопонина // Главный врач Юга России. – 2022. – №1(82). – С. 6-9.

51. Боташева, Т. Л. Особенности системы гемостаза беременных женщин в зависимости от пола плода / Т.Л. Боташева, В.А. Линде, Е.А. Капустин, Л. В. Каушанская, В. С. Гимбут // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 11. – С. 34-40.

52. Боташева, Т. Л. Особенности системы сосудисто-эндотелиальных факторов роста при физиологической беременности в зависимости от пола плода / Т. Л. Боташева, В. А. Линде, Н. В. Ермолова, О. Д. Саргсян, Н. А. Рогова // Медицинский вестник юга России. – Ростов-на-Дону. – 2013. – № 4. – С. 38-42.

53. Боташева, Т. Л. Особенности цитокинного статуса и ангиогенных факторов в динамике физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода / Т. Л. Боташева, В. А. Линде, Н. В. Ермолова, О. Д. Саргсян, А. А. Фролов, Н. В. Палиева, В. С. Гимбут // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9 (18), № 1-1. – С. 30-32.

54. Боташева, Т. Л. Показатели свертывающей системы крови женщин при физиологической беременности в зависимости от пола плода / Т. Л. Боташева, В. А. Линде, Е. А. Капустин, В. В. Баринаова, Л. В. Каушанская // Медицинский вестник Юга России. – Ростов-на-Дону. – 2013. – № 4. – С. 42-45.

55. Боташева, Т. Л. Пол плода в регуляции синтеза ангиогенных факторов и цитокинов у женщин в динамике физиологической и осложненной беременности / Т. Л. Боташева, А. В. Хлопонина, О. Д. Саргсян, А. А. Михельсон // Материалы V межрегиональной научно-практической конференции «приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения» 20-21 апреля 2017 г. – Ростов-на-Дону. – С. 144-145.

56. Боташева, Т. Л. Пол плода в формировании гестационного сахарного диабета и эндотелиальной дисфункции / Т. Л. Боташева, Н. В. Палиева, А. В. Хлопонина, В. В. Васильева, Е. В. Железнякова, О. П. Заводнов, Е. Б. Гудзь // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 9. – С. 56-64.

57. Боташева, Т. Л. Половой диморфизм плода и его влияние на функциональные особенности системы крови женщин при физиологической беременности / Т. Л. Боташева, Н. П. Ерофеев, В. А. Линде, Е. А. Капустин, Н. В. Палиева, Л. В. Каушанская // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. Режим доступа: [www.science-education.ru/120-15820](http://www.science-education.ru/120-15820).

58. Боташева, Т. Л. Продукция некоторых ангиогенных факторов и цитокинов при физиологической и осложнённой беременности в зависимости от пола плода / Т. Л. Боташева, А. Н. Рымашевский, А. Ф. Михельсон, А. Д. Фабрикант, А. В. Хлопонина, Е. В. Железнякова, О. П. Заводнов // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2020. – Т. 7, № 4. – С. 195-200.

59. Боташева, Т. Л. Роль системы ангиогенных факторов и цитокинов в оптимизации прогнозирования плацентарной недостаточности в зависимости от пола плода / Т. Л. Боташева, В. А. Линде, О. Д. Саргсян, А. Н. Рымашевский, Н. В. Ермолова, А. А. Михельсон // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 4. Режим доступа: [www.science-education.ru/118-14112](http://www.science-education.ru/118-14112).

60. Боташева, Т. Л. Сезонная периодичность мелатонинового обмена и гормонального статуса беременных в зависимости от пола плода / Т. Л. Боташева, В. В. Васильева, А. В. Хлопонина, О. П. Заводнов, Л. В. Каушанская, Е. В. Железнякова // Медицинский вестник Юга России. – 2018. – Том 9, № 3. – С. 70-76.

61. Боташева, Т. Л. Сезонные биоритмы функциональной системы "мать-плацента-плод" в зависимости от её стереофункциональной организации при физиологической и осложнённой беременности / Т. Л. Боташева, Н. А. Рогова, А. В. Черноситов, Л. В. Каушанская, М. Г. Шубитидзе // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16 (62), № 2-1. – С. 32-35.

62. Боташева, Т. Л. Симметрия – асимметрия маточной активности и маточно-плацентарной гемодинамики при использовании нормобарической оксигенотерапии у беременных с угрожающими преждевременными родами / Т.

Л. Боташева, Р. А. Гамаева, С. П. Крюков и соавт. // XXI съезд физиологического общества имени И. П. Павлова. – Москва; Калуга. – 2010. – С. 81.

63. Боташева, Т. Л. Суточная периодичность родов при физиологической и осложнённой беременности в зависимости от пола плода / Т. Л. Боташева, В. О. Андреева, Е. Ю. Лебеденко, А. Д. Фабрикант, А. В. Хлопонина, Е. В. Железнякова, О. П. Заводнов // Медицинский вестник Юга России. – 2021. – Т. 12, № 1. – С. 46-53.

64. Боташева, Т. Л. Течение беременности и исходы родов в зависимости от особенностей системы ангиогенных факторов и цитокинов у женщин с альтернативным полом плода / Т. Л. Боташева, В. А. Линде, О. Д. Саргсян, Н. В. Ермолова, В. С. Гимбут, Е. В. Железнякова, А. А. Михельсон // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С. 1057. Режим доступа: [www.science-education.ru/120-15830](http://www.science-education.ru/120-15830)

65. Боташева, Т. Л. Хронофизиологические и стереофункциональные особенности функциональной системы «мать-плацента-плод» при нормальном и осложнённом течении беременности: автореф. дис... докт. мед. наук: 03.00.13,14.00.01 / Боташева Татьяна Леонидовна. – Москва, 1999. – 38 с.

66. Боярский, А. Я. Общая теория статистики / А. Я. Боярский, Л. Г. Громыко. – М.: Московский университет, 1985. – 376 с.

67. Бурумкулова, Ф. Ф. Акушерские и перинатальные осложнения при гестационном сахарном диабете / Ф. Ф. Бурумкулова, В. А. Петрухин, Р. С. Тишенина и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. –Т.LX(3). – С. 69-73.

68. Бурумкулова, Ф. Ф. Гестационный сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра / Ф. Ф. Бурумкулова, В. А. Петрухин // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 86, № 10. – С. 109.

69. Бурумкулова, Ф. Ф. Гестационный сахарный диабет: эндокринологические и акушерские аспекты / Ф. Ф. Бурумкулова, В. А. Петрухин // Врач. – 2012. – № 9. – С. 2-5.

70. Бурумкулова, Ф. Ф. Ожирение и патологическая прибавка массы тела в патогенез акушерских осложнений при гестационном сахарном диабете / Ф. Ф.

Бурумкулова, В. А. Петрухин, В. М. Гурьева и др. // Акушерство и гинекология. – 2012. – Спецвыпуск: С. 36-42.

71. Варварина, Г. Н. Метаболический синдром у женщин после родов: его клинические и патогенетические особенности / Г. Н. Варварина, Л. В. Тюрикова, Н. А. Любавина, А. А. Малышева // Эндокринология. – 2014. – Т. 5, № 35. – С. 123-127.

72. Васильева, В. В. Особенности биоэлектрической активности мозга при физиологической и осложненной беременности в зависимости от стереоизомерии маточно-плацентарного комплекса и пола плода / В. В. Васильева, Т. Л. Боташева, А. В. Шаханова, А. В. Хлопонина, О. П. Заводнов, Е. В. Железнякова // Вестник Адыгейского государственного университета. Серия естественно-математических наук. – Майкоп. – 2018. – Вып. 3 (226). – С. 46-55.

73. Васильева, В. В. Особенности спектральных электроэнцефалографических характеристик у беременных женщин с нормальным и нарушенным метаболизмом в зависимости от стереоизомерии маточно-плацентарного комплекса / В. В. Васильева, Н. В. Палиева, Т. Л. Боташева и соавт. // Вестник Адыгейского государственного университета. Серия естественно-математических наук. – Майкоп. – 2016. – Вып. 2. (181). – С. 83-91

74. Вахрушина, А. С. Морфологические особенности состояния плаценты у беременных с чрезмерным гестационным увеличением массы тела / А. С. Вахрушина, А. С. Кривенко, С. Д. Моисеевкова, А. С. Огарева, В. Н. Покусаева // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 1-2. – С. 6-12.

75. Водолажская, М. Г. Подробное исследование онтогенетических изменений параметров ЭЭГ мужчин и женщин в течение репродуктивного периода / М. Г. Водолажская, Г. И. Водолажский, Н. Н. Чадова // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2015. – Т. 101, № 5. – С. 614- 626.

76. Войтенко, В. П. Системные механизмы развития и старения / В. П. Войтенко, А. М. Полухов. – Л.: Наука, 1986. – 184 с.

77. Всемирная организация здравоохранения. Ожирение и избыточный вес. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 16.01.2021).

78. Гаркави, Л. Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, Т. С. Кузьменко. – М.: Имедис, 1998. <https://textarchive.ru/c-2871241-p3.html>
79. Гармашева, Н. Л. Введение в перинатальную медицину / Н. Л. Гармашева, Н. И. Константинова. – М.: Медицина, 1978. – 294 с.
80. Гармашева, Н. Л. Некоторые гемодинамические процессы в функциональной системе мать-плацента-плод, их регуляция в интересах плода / Н. Л. Гармашева // Акушерство и гинекология. – 1972. – № 12. – С. 33-38.
81. Гармашева, Н. Л. Патофизиологические основы охраны внутриутробного развития человека / Н. Л. Гармашева, Н. Н. Константинова. – Л.: Медицина, 1985. – 159 с.
82. Геворкян, М. А. Метаболический синдром с позиций гинеколога / М. А. Геворкян // Лечащий врач. – 2007. – № 10. – С. 47-51.
83. Геворкян, М. А. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины / М. А. Геворкян // Ожирение и метаболизм. – 2008. – № 3. – С. 12-14.
84. Геннадиник, А. Г. Роль инсулиноподобного фактора роста-1 в метаболизме, регуляции клеточного обновления и процессах старения / А. Г. Геннадиник, А. А. Нелаева // Ожирение и Метаболизм. – 2010. – № 2. – С. 10-15.
85. Геодакян, В. А. Врожденные пороки сердца и пол / В. А. Геодакян, А. Л. Шерман // Экспериментальная хирургия и анестезиология. – 1970. – № 2. – С. 18-23.
86. Геодакян, В. А. Дихронная эволюция живых систем / В. А. Геодакян // Асимметрия. – 2009. – Том 3, № 2. – С. 3-31.
87. Геодакян, В. А. Доминантность, пол и возраст гена в свете теории дихронизма / В. А. Геодакян // Съезд ВОГИС 20-27 июня 2009.
88. Геодакян, В. А. О дифференциации систем на две сопряженные подсистемы / В. А. Геодакян / В кн.: Проблемы биокибернетики. Управление и информационные процессы в живой природе. – М.: Наука, 1971. – С. 26.
89. Геодакян, В. А. Регуляция соотношения полов отрицательной обратной связью / В. А. Геодакян, В. И. Кособутский, Д. С. Билева // Генетика. – 1967. – № 9. – С. 153-163.

90. Геодакян, В. А. Роль полов в передаче и преобразовании генетической информации. Пробл. передачи информ / В. А. Геодакян. – 1965а. – Т. 1, № 1. – С. 105-112.
91. Геодакян, В. А. Связь врожденных аномалий развития с полом / В. А. Геодакян, А. Л. Шерман // Журн. Общ. Биологии. – 1971. – Т. 32, № 4 – С. 417-424.
92. Геодакян, В. А. Системные корни эволюции человека и общества: роль половых гормонов / В. А. Геодакян // Межд. Научная Конф. «Информационная культура общества и личности в XXI веке», Краснодар-20-23 сентября, 2006. – С. 75-80.
93. Геодакян, В. А. Теория систем и специальные науки / В. А. Геодакян / В кн.: Материалы по истории и перспективам развития системного подхода и общей теории систем. – М.: Наука, 1971. – С. 17.
94. Геодакян, В. А. Эволюционная логика дифференциации полов / В. А. Геодакян // Природа. – 1983. – № 1. – С. 70-80.
95. Геодакян, В. А. Эволюционная роль асимметризации организмов, мозга и тела (Модель и правило правой руки) / В. А. Геодакян // XX съезд физиологического общества им. И. П. Павлова. Симпозиум: "Функциональная межполушарная асимметрия". Тезисы докладов. 4-8 июня 2007 г. – Москва. – С. 28.
96. Геодакян, С. В. Два пола. Зачем и почему? Эволюционная теория пола / С. В. Геодакян. – М., 2011. – 240 с.
97. Гилязутдинова, Г. Ш. Невынашивание беременности при анатомических и функциональных нарушениях репродуктивной системы / Г. Ш. Гилязутдинова, Л. М. Тухватуллина. – Практическое руководство для врачей. – Казань. – 2008. – 240 с.
98. Главнова, О. Б. Гестационный сахарный диабет: профилактика репродуктивных потерь / О. Б. Главнова, М. С. Шельгин, А. В. Салухова // Фарматека. – 2021. – Т. 28, № 4. – С. 34-37.
99. Гомазков, О. А. Эндотелии превращающий фермент: функциональный план / О. А. Гомазков // Биохимия. – 1998. – Т. 63, Вып. 2. – С. 156-164.

100. Гордиенко, А. В. Влияние особенностей углеводного и липидного обмена рожениц с избыточной массой тела на антропометрические параметры новорожденного / А. В. Гордиенко, Н. А. Негруша, Д. Ю. Зенин, А. А. Шмидт, Н. С. Куралех, И. А. Верич // Высотехнологичная медицинская помощь в многопрофильном лечебно-профилактическом учреждении: сб. научных трудов. – М. – 2010. – С. 97-98.

101. Гордюнина, С. В. Инсулинорезистентность при беременности (обзор литературы) / С. В. Гордюнина // Проблемы эндокринологии. – 2013. – Т. 59, № 5. – С. 61-66.

102. Григорян, О. Р. Дифференциальные особенности патологии плаценты и нарушений маточно-плацентарного кровообращения при сахарном диабете 1-го, 2-го типов и гестационном сахарном диабете / О. Р. Григорян, Л. И. Ибрагимова, Е. И. Дегтярева, Ю. С. Абсатарова, Р. К. Михеев, Е. Н. Андреева, И. И. Дедов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 77-82.

103. Григорян, О. Р. Сравнительный анализ влияния факторов риска на течение и исходы беременности при гестационном сахарном диабете / О. Р. Григорян, Р. К. Михеев, А. Н. Куринова, М. О. Чернова, Д. В. Сазонова, Р. Р. Ахматова и др. // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 3. – С. 78-86.

104. Дедов, И. И. Сахарный диабет: Многообразие клинических форм / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2016. – 224 с.

105. Дедов, И. И. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение / И. И. Дедов, Г. Т. Сухих, О. С. Филиппов, Н. Ю. Арбатская, Н. В. Боровик, Ф. Ф. Бурумкулова и др. // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, № S6. – С. 115-127.

106. Дедов, И. И. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» / И. И. Дедов, В. И. Краснопольский, Г. Т. Сухих // Сахарный диабет. – 2012. – Т. 15, № 4. – С. 4-10.

107. Дедов, И. И. Сахарный диабет 1 типа у взрослых / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров, и др. // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № S1. – С. 42-114.

108. Дедов, И. И. Сахарный диабет 2 типа у взрослых / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров, и др. // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № S2. – С. 4-102.

109. Дедов, И. И. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. / И. И. Дедов, М. В. Шестакова О. К. Викулова и др. // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 3. – С. 144-159.

110. Дедов, И. И. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мелиниченко. – М.: Изд-во «ГЭОТАР-Медиа», 2013. – 752с.

111. Дедов, И. И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 13-41.

112. Демидова, Т. Ю. Патофизиологические аспекты развития гестационного сахарного диабета / Т. Ю. Демидова, Ф. О. Ушанова // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 3, № 10(II). – С. 86-91.

113. Дзидзария, М. И. Роль инсулинорезистентности в формировании метаболического синдрома и пути ее коррекции / М. И. Дзидзария // Русский медицинский журнал. – 2007. – № 11. – С. 948-951.

114. Дзугкоев, С. Г. Адипокины, ожирение и метаболические нарушения / С. Г. Дзугкоев, Ф. С. Дзугкоева, И. В. Можяева, О. И. Маргиева // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 6. – С. 201.

115. Дильман, В. М. Четыре модели медицины / В. М. Дильман. – М.: Медицина, 1987. – 288 с.

116. Довжикова, И. В. Ферменты стероидогенеза (обзор литературы) // Бюллетень. – 2010. – Вып. 37. – С. 60-64.

117. Долгов, В. В. Клиническая лабораторная диагностика: учебник / Под ред. В.В. Долгова, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». – М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2016. – 668 с.
118. Дубровина, С. О. Ранние предикторы преэклампсии / С. О. Дубровина, Ю. С. Муцалханова, В. В. Васильева // Акушерство и Гинекология. – 2018. – № 10. – С. 47-51.
119. Евсюкова, И. И. Лептин и его роль в развитии плода и новорожденного / И. И. Евсюкова, Э. К. Айламазян // Молекулярная медицина. – 2018. – Т. 16, № 1. – С. 10-13.
120. Евсюкова, И. И. Молекулярные механизмы функционирования системы "мать-плацента-плод" при ожирении и гестационном сахарном диабете / И. И. Евсюкова // Молекулярная медицина. – 2020. – Т. 18, № 1. – С. 11-15.
121. Евсюкова, И. И. Сахарный диабет: беременные и новорожденные. Изд. 2-ое, перераб. и доп. / И. И. Евсюкова, Н. Г. Кошелева. – М.: Миклош, 2009. – 272 с.
122. Елдышев, Ю. Н. Жизнь без старости / Ю. Н. Елдышев // Экология и жизнь. – 2009. – № 3. – С. 56-63.
123. Епишкина-Минина, А. А. Гестационный сахарный диабет и анемия: контрарверсии патогенеза / А. А. Епишкина-Минина, М. Б. Хамошина, Н. М. Старцева, С. Ф. К.Дамирова, З. В. Зюкина, А. С. Аникеев // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 8, № S3 (29). – С. 86-93.
124. Ерченко, Е. Н. Патофизиологические особенности углеводного и липидного обменов и состояние новорожденных у беременных с избыточной массой тела и ожирением: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16 / Ерченко Елена Николаевна. – М., 2009. – 164 с.
125. Захарова, Н. И. Состояние здоровья плода и новорожденного у матерей с сахарным диабетом / Н. И. Захарова, Н. Т. Табатадзе, А. А. Оразмурадов, Г. В. Тамазян, И. А. Литвиненко и др. // Вестник РУДН: серия Медицина. – 2010. – № 6. – С. 230-236.
126. Зенин, Д. Ю. Изучение отдельных показателей липидного, углеводного и белкового обменов у женщин-военнослужащих в период

беременности / Д. Ю. Зенин, Н. А. Негруша, А. В. Гордиенко // Материалы всерос. науч. конгр. терапевтов к 180-летию С.П. Боткина. – СПб. – 2012. – С. 48.

127. Зенин, Д. Ю. Особенности влияния колебаний уровня гликемии на состояние вегетативной нервной системы у женщин-военнослужащих с различной массой тела в период беременности / Д. Ю. Зенин., Н. А. Негруша, А. В. Гордиенко, А. А. Шмидт, М. Т. Алиева // Международная науч. - практ. конф. по военной медицине. – СПб. – 2013. – С. 323-324.

128. Зенин, Д. Ю. Состояние углеводного и липидного обмена у женщин с алиментарно-конституциональным ожирением при сроке 28-41 недель гестации / Д. Ю. Зенин, А. В. Гордиенко, Н. А. Негруша, А. А. Шмидт, М. П. Саразов, Н. С. Куралех, И. А. Верич // Высокотехнологичная медицинская помощь в многопрофильном лечебно-профилактическом учреждении: сб. науч. тр. – М. – 2010. – С. 106-107.

129. Зинина, Т. А. Роль микробиоты кишечника в развитии осложнений у беременных с гестационным сахарным диабетом / Т. А. Зинина, А. В. Тиселько, М. И. Ярмолинская // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69, № 4. – С. 41-50.

130. Зинчук, В. В. Кислородтранспортная функция крови и прооксидантно-антиоксидантное состояние при реперфузии печени / В. В. Зинчук, М. Н. Ходосовский, И. К. Дремза // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2002. – № 4. – С. 8-11.

131. Зинчук, В. В. Коррекция кислородтранспортной функции крови при патологии сердечно-сосудистой системы / В. В. Зинчук, С. В. Гацура, Н. В. Глуткина. – Гродно: ГрГМУ, 2016. – 312 с.

132. Зубжицкая, Л. Б. Иммуноморфологическое исследование плацент женщин с метаболическим синдромом и ожирением / Л. Б. Зубжицкая и соавт. // Журн. акушерства и женских болезней. – 2011. – №5. – С. 46-50.

133. Игитова, М. Б. Прогнозирование гестационных и перинатальных осложнений на основе определения фактора роста плаценты / М. Б. Игитова и соавт. // Сиб. мед. журн. – Томск. – 2011. – Т. 26, №2. – С. 80-84.

134. Йен, С. С. К. Репродуктивная эндокринология. В 2 томах. Том 2: Пер.с англ. / Под ред. С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе. – М.: Медицина. – 1998. – 432 с.

135. Казначеев, В. П. Особенности космического климата на поверхности планеты земля / В. П. Казначеев // Физика сознания и жизни, космология и астрофизика. – 2015. – Т. 15, № 1 (57). – С. 16-25.

136. Казначеев, В. П. Проблема человека / В. П. Казначеев // Физика сознания и жизни, космология и астрофизика. – 2015. – Т. 15. – № 2 (58). – С. 5-18.

137. Казначеев, В. П. Современные аспекты адаптации / В. П. Казначеев. – М.: Наука, 1980. – 192 с.

138. Калинин, Р. Е. Изучение молекулярных механизмов эндотелиальной дисфункции *in vitro* / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, Н. В. Короткова, Н.Д. Мжаванадзе // Гены и клетки. – 2019. – Т. XIV. – № 1. – С. 22- 32.

139. Калинин, О. Б. Влияние ожирения на репродуктивное здоровье женщины / О. Б. Калинин, Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов, О. Р. Аравина // Аспирантский вестник Поволжья. – 2016. – № 5-6. – С. 55-61.

140. Калинин, О. Б. Влияние снижения массы тела на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и репродуктивную функцию у пациенток с метаболическим синдромом / О. Б. Калинин // Ожирение и метаболизм. – 2015. – Т. 12, № 2. – С. 14-18.

141. Калинин, О. Б. Ожирение как независимый фактор риска развития акушерских осложнений / О. Б. Калинин, Н. В. Спиридонова, Ю. Р. Юнусова, О. Р. Аравина // Аспирантский вестник Поволжья. – 2015. – № 5-6. – С. 14-20.

142. Канус, И. И. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у беременных с сахарным диабетом I типа / И. И. Канус, В. В. Римашевский, Т. Н. Скрипленок // Акушерство и гинекология. – 2016. – №1. – 34-39.

143. Капустин, Е. А. Влияние пола плода на функциональное состояние крови женщин при физиологической беременности / Е. А. Капустин, Т. Л. Боташева, В. А. Линде, В. В. Авруцкая, Л. В. Каушанская // Современные проблемы науки и образования – 2014. – № 2. Режим доступа: [www.science-education.ru/116-12398](http://www.science-education.ru/116-12398).

144. Капустин, Р. В. Роль адипокинов в патогенезе перинатальных осложнений при нарушениях углеводного обмена у матери / Р. В. Капустин, О. Н.

Аржанова, С. А. Сельков, В. С. Пакин // Молекулярная медицина. – 2017. – Т. 15, № 5. – С. 14-23.

145. Капустин, Р. В. К вопросу о тактике родоразрешения женщин с сахарным диабетом / Р.В. Капустин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Т. 21, №1. – С. 43–53.

146. Капустин, Р. В. Особенности состояния коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у беременных с различными типами сахарного диабета. Р.В. Капустин, Е.В. Коптеева, О.Н. Аржанова [и др.]// Сахарный диабет. - 2021; Т 24, №3. – С. 251-261.

147. Капустин, Р. В. Оценка уровня растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и плацентарного фактора роста для предикции развития преэклампсии у беременных с сахарным диабетом / Р. В. Капустин, Е. М. Цыбук, С. В. Чепанов [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – Т. 70, №4. – С. 43–56.

148. Капустин, Р. В. Анализ факторов риска и структуры перинатальных потерь у беременных с сахарным диабетом / Р. В. Капустин, Е. В. Коптеева, Е. Н. Алексеенкова [и др.] // Доктор. Ру. – 2021. – 20(6). – С. 46–52.

149. Косицкий, Г. И. (ред.). Физиология человека / Е. Б. Бабский, Г. И. Косицкий, Б. И. Ходоров и соавт. / Под ред. Косицкого Г. И. Учебник. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1985. – 544 с.

150. Кочетова, О. В. Генетика и эпигенетика ожирения / О. В. Кочетова, Т. В. Викторова // Успехи современной биологии. – 2015. – Т. 135, № 2. – С. 128-138.

151. Крецу, В. Н. Факторы пренатального риска развития преэклампсии у беременных / В. Н. Крецу, А. М. Савичева, И. М. Ордянц // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 8, № 3 (29). – С. 16-19.

152. Кривенко, А. С. Влияние гестационного увеличения массы тела матери на состояние фетоплацентарной системы / А. С. Кривенко, В. Н. Покусаева, Е. Б. Кострова, А. А. Иванова, Т. А. Степанькова // Смоленский медицинский альманах. – 2020. – № 2. – С. 93-98.

153. Кудряшова, А. В. Дифференцировка клеток памяти в популяции Т-хелперов при неосложненной беременности и преэклампсии / А. В. Кудряшова, Н.

Ю. Сотникова, И. А. Панова, Л. В. Кадырова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. 62, №2. – С. 110- 115.

154. Кузьмина, О. А. Коррекция маточно-плацентарного кровообращения у беременных с артериальной гипертензией / О. А. Кузьмина, Л. П. Пешев // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина. – 2011. – № 4. – С. 94-97.

155. Курмачева, Н. А. Состояние новорожденных и акушерские исходы у матерей с гестационным сахарным диабетом: ситуация в Саратовской области / Н. А. Курмачева, О. С. Панина, И. Е. Рогожина, Ю. В. Черненко, Е. Н. Муреева // Лечение и профилактика. – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 25-33.

156. Лавренова, Е. А. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия / Е. А. Лавренова, О. М. Драпкина // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т.17, №1. С. 48-55. <https://doi.org/10.14341/omet9759>

157. Левитина, Е. В. Особенности течения метаболического синдрома у беременных: дис... канд. мед. наук: 14.01.04; 14.01.01/ Левитина Елена Валерьевна. – СПб. – 2011. – 115 с.

158. Левитина, Е. В. Оценка эндотелиальной дисфункции и микроальбуминурии у беременных с метаболическим синдромом / Е. В. Левитина, А. Н. Шишкин, Д. А. Ниаури // Нефрология. – 2010. – Т. 14, №2. – С. 46-50.

159. Ли, О. А. Оценка эндотелийзависимой вазодилатации у беременных с метаболическим синдромом / О. А. Ли // Вестн. С.-Петербур. ун-та. – 2009. – № 2. – С. 183-192.

160. Липатов, И. С. Общность клинических проявлений преэклампсии и метаболического синдрома: поиск обоснования / И. С. Липатов, Ю. В. Тезиков, А. Р. Азаматов, Р. Г. Шмаков // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 3. – С. 81-89.

161. Лурия, А. Р. Высшие корковые функции человека: [монография] / А. Р. Лурия. – Санкт-Петербург: Питер, 2008. – 621 с.

162. Макаров, И. О. Течение беременности и родов у пациенток с ожирением / И. О. Макаров, Е. И. Боровкова, М. Ю. Байрамова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2011. – № 1. – С. 22-28.

163. Макаров, И. О. Течение беременности, родов и послеродового периода у женщин с метаболическим синдромом / И. О. Макаров, Е. М. Шилов, Н. А. Петунина, Е. И. Боровкова, Т. В. Шеманаева, М. А. Байрамова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 3. – С. 36-41.

164. Макацария, А. Д. Злокачественные новообразования, тромбофилия, тромбозы. [Монография] / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе. – М.: Триада-Х, 2008. – 650 с.

165. Макацария, А. Д. Нарушения гемостаза и массивные послеродовые кровотечения / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, А. Л. Мищенко // Акушерство, гинекология и репродукция. 2014. – Т. 8, № 2. – С. 17-26.

166. Макацария, А. Д. Натуральный прогестерон в профилактике осложненного течения беременности у женщин с метаболическим синдромом / А. Макацария, Т. Передеряева, Т. Пшеничникова // Врач. – 2007. – № 12. – С. 40-43.

167. Макацария, А. Д. Патогенетические основы применения комплексных витаминно-минеральных препаратов у беременных с метаболическим синдромом / А. Д. Макацария, Т. Передеряева, Т. Пшеничникова // Врач. – 2008. – № 1. – С. 27–30.

168. Макацария, А. Д. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе. – М.: ТриадаХ, 2003. – 904 с.

169. Манухин, И. Б. Методы прогнозирования дистресса плода в родах / И. Б. Манухин, Я. В. Антимонова, М. И. Кузнецов // Пренатальная диагностика. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 10-14.

170. Манухин, И. Б. Прогнозирование и профилактика преждевременных родов - современное состояние проблемы / И. Б. Манухин, С. В. Фириченко, Л. У. Микаилова, Р. Б. Телекаева, О. А. Мынбаев // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 3. – С. 9-15.

171. Матейкович, Е. А. Неблагоприятные исходы беременности и гестационный сахарный диабет: от исследования НАРО к современным данным / Е. А. Матейкович // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 2. – С. 13-20.

172. Махтибекова, З. А. Гестационный диабет. Современные критерии диагностики / З. А. Махтибекова, А. А. Васина, Н. С. Голикова, К. А. Бабич //

Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2016. – № 2. – С. 150-159.

173. Меерсон, Ф. З. Адаптация сердца к большой нагрузке и сердечная недостаточность / Ф. З. Меерсон. – М.: Наука, 1975. – 263 с.

174. Мещерякова, А. В. Иммуноморфологические изменения в децидуальной ткани при неразвивающейся беременности и сопутствующей урогенитальной хламидийной инфекции / А. В. Мещерякова, Е. М. Демидова, Т. А. Старостина, И. Н. Волощук, Ф. Г. Нагиева // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 3. – С. 22-24.

175. Михалев, Е. В. Гормональные, электролитные нарушения и особенности гемостаза у доношенных новорожденных детей от матерей с гестационным сахарным диабетом / Е. В. Михалев, О. М. Шанина, Т. В. Саприна // Сахарный диабет. – 2015. – №1. – С. 78-86.

176. Мищенко, О. И. Стратегии лечения гестационного сахарного диабета / О. И. Мищенко, А. А. Марцияш, К. Б. Мозес, В. Г. Мозес, Е. В. Рудаева, С. И. Елгина и др. // Мать и дитя в Кузбассе. – 2020. – № 2 (81). – С. 61-67.

177. Могендович, М. Р. Рефлекторное взаимодействие локомоторной и висцеральной систем / М. Р. Могендович. – Л.: Медгиз, 1957. – 434 с.

178. Мякотных, В. В. Влияние физической деятельности на иммунологическую резистентность и темпы старения организма / В. В. Мякотных, Л. С. Ходасевич, М. П. Коновалова // Вопросы курортологии физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2009. – № 2. – С. 49–52.

179. Мякотных, В. В. Влияние различных режимов двигательной активности на возрастную динамику основных функциональных систем организма / А. Т. Быков, В. В. Мякотных, Л. С. Ходасевич и др. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2010. – № 4. – С. 12-18.

180. Негруша, Н. А. Анализ взаимосвязи между показателями углеводного, липидного обмена рожениц с избыточной массой тела и антропометрическими показателями новорожденного / Н. А. Негруша, Д. Ю. Зенин, А. В. Гордиенко, А. А. Шмидт, М. П. Саразов, Н. С. Куралех, И. А. Верич // Актуальные вопросы

внутренних болезней: сб. науч. тр. 11-й науч.-практ. конф. – СПб., 2010. – С. 158-159.

181. Негруша, Н. А. Особенности углеводного и липидного обменов у беременных с алиментарным ожирением на поздних сроках гестации / Н. А. Негруша, Д. Ю. Зенин, А. В. Гордиенко, А. А. Шмидт, М. П. Саразов, Н. С. Куралех, И. А. Верич // Актуальные вопросы внутренних болезней: сб. науч. тр. 11-й науч.-практ. конф. – СПб., 2010. – С. 156-157.

182. Негруша, Н. А. Сравнительная оценка некоторых клинико-лабораторных показателей у женщин с физиологическим течением беременности и при беременности, осложненной метаболическим синдромом / Н. А. Негруша, А. В. Гордиенко, А. А. Шмидт, Н. И. Гуляев, Т. В. Смирнова, Д. Ю. Зенин // Профилактическая и клинич. медицина. – 2010. – № 3-4. – С. 122-126.

183. Низяева, Н. В. Морфологическая и молекулярногенетическая характеристика поражений плаценты и их роль в патогенезе преэклампсии: автореф. дис... докт. мед. наук: 14.03.02 / Низяева Наталья Викторовна. – М. – 2021. – 48 с.

184. Никифоровский, Н. К. Влияние углеводно-жирового обмена матери на внутриутробный рост плода и формирование патологических отклонений его массы / Н. К. Никифоровский, В. Н. Покусаева, Н. М. Отвагина, А. Б. Мельникова, А. С. Вахрушина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13, № 2. – С. 77-81.

185. Носкова, О. В. Особенности течения беременности и перинатальные исходы при гестационном сахарном диабете / О. В. Носкова, А. В. Чурилов, Е. В. Литвинова, А. А. Чурилов // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2018. – Т. 22, № 1. – С. 43-45.

186. Овсянникова, Т. В. Гинекологическая эндокринология / Т. В. Овсянникова, В. Н. Прилепская. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 2-е изд. – С. 477-478.

187. Оганов, Р. Г. Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома / пособие под редакцией Р. Г. Оганова, М. Н. Мамедова. – М.: Медицинская книга. – 2007. – 64 с.

188. Оловников, А. М. Внутрядерные ионные фонтаны как регуляторы работы генома: фонтанная гипотеза доминантности и некоторых эпигенетических эффектов / А. М. Оловников // Молекуляр. биология. – 2001. – Т. 35, № 1. – С. 163-176.

189. Оловников, А. М. Заметки о “принтомерном” механизме клеточной памяти и ионной регуляции конфигураций хроматина / А. М. Оловников // Биохимия. – 1999. – Т. 64, № 12. – С. 1689-1698.

190. Оразмурадов, А. А. Ожирение и гестационное увеличение массы тела в развитии гестационного сахарного диабета и его осложнений / А. А. Оразмурадов, А. Н. , Г. А. Аракелян, И. В. Савенкова, А. В. Минаева // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 8, № 3 (29). – С. 86-89.

191. Оразмурадов, А. А. Прибавка массы тела и особенности гестационного сахарного диабета / А. А. Оразмурадов, О. В. Папышева, Г. А. Котайш, И. В. Бекбаева, А. Н. Ахматова, Ш. И. Исломов, Г. А. Аракелян // Акушерство и гинекология. – Новости. Мнения. Обучение. 2020. – Т. 8, № S3 (29). – С. 19-23.

192. Ордынский, В. Ф. Значение ультразвукового обследования беременных с сахарным диабетом / В. Ф. Ордынский // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2014. – № 6. – С. 56-70.

193. Ордынский, В. Ф. Оценка состояния плода у беременных с сахарным диабетом по результатам доплерометрии артериального кровотока в системе мать-плацента-плод / В. Ф. Ордынский, О. В. Макаров, Н. А. Постникова // Акушерство и гинекология. – М.: Медицина, 2005. – № 2. – С. 29-35.

194. Орлов, В. И. Межполушарная асимметрия мозга в системной организации процессов женской репродукции. Функциональная межполушарная асимметрия / В. И. Орлов, А. В. Черноситов, К. Ю. Сагамонова. – М.: Научный мир, 2004. – С. 411–443.

195. Орлов, В. И. Механизмы формирования перинатальной патологии и заболеваемости взрослых / В. И. Орлов, А. В. Орлов, В. В. Авруцкая, // Казан. мед. журнал. – 2007. – Т. 88, № 2. – С. 117-121.

196. Орлов, В. И. Природа полярности функциональной системы “мать-плод” и ее значение в патогенезе угрожающих состояний беременности / В. И. Орлов, А. Б. Порошенко // *Акушерство и гинекология*. – 1988. – № 7. – С. 13-17.

197. Орлов, В. И. Репродуктивная система у женщин в аспекте учения о доминанте, морфофункциональных асимметриях и теории П. К. Анохина / В. И. Орлов, А. В. Черноситов, А. В. Кузьмин // *Вестник Росс, ассоц. акуш.-гин.* – 1998. – № 3. – С. 65-68.

198. Орлов, В. И. Хронофизиологические и стереофункциональные особенности почечного кровотока плода с позиции полового деморфизма и их клиническое значение / В. И. Орлов, Т. Л. Боташева, Т. А. Заманская, К. А. Быстрая, В. С. Гимбут // В сборнике: *Эколого-физиологические проблемы адаптации. Материалы XII Международного симпозиума*. – 2007. – С. 322-324.

199. Павлов, К. А. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль плацентарного фактора роста и ангиопоэтинов / К. А. Павлов, Е. А. Дубова, А. И. Щеголев // *Акушерство и гинекология*. – 2010. – № 6. – С. 10-15.

200. Палиева, Н. В. Зависимость факторов гемостаза от стереоизомерии функциональной системы «мать-плацента-плод» у беременных с нарушенным метаболизмом / Н. В. Палиева, В. Е. Радзинский, Т. Л. Боташева, О. П. Заводнов, М. В. Дударева // *Современные проблемы науки и образования*. – 2016. – № 5. – С. 35.

201. Палиева, Н. В. Особенности некоторых вазоактивных гормонов и сосудистых факторов у женщин с метаболическим синдромом и их влиянии на формирование акушерских осложнений / Н. В. Палиева, Т. Л. Боташева, В. А. Линде, В. В. Авруцкая, Е. В. Железнякова // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 6. – С. 48-54.

202. Палиева, Н. В. Особенности углеводного обмена и системы гемостаза при преэклампсии и синдроме задержки роста плода у беременных с гестационным сахарным диабетом / Н. В. Палиева, Т. Л. Боташева, Ю. А. Петров, Т. Н. Погорелова, Н. А. Друккер, М. А. Левкович, В. О. Гунько // *Акушерство и гинекология*. – 2021. – № 2. – С. 69-76.

203. Палиева, Н. В. Стереофункциональные и хронофизиологические механизмы регуляции метаболического гомеостаза в системе «мать-плацента-плод» при физиологической и осложненной беременности: дис... докт. мед. наук: 03.03.01; 14.01.01 / Палиева Наталья Викторовна. – Волгоград. – 2017. – 395 с.
204. Парин, В. В. Избранные труды. Т. 1. Кровообращение в норме и патологии / В. В. Парин. – М: Наука, 1974. – 343 с.
205. Педерсен, И. Диабет у беременной и ее новорожденный. Пер. с англ. – М.: Медицина, 1979. – 336 с.
206. Пелипенко, И. Г. Клиническая эффективность световой депривации в улучшении исходов угрожающих преждевременных родов в зависимости от стереоспецифики системы «мать-плацента-плод»: авторефдис... канд. мед. наук: 14.01.01 / Пелипенко Ирина Григорьевна. – Волгоград. – 2021. – 25 с.
207. Петрухин, В. А. Гестационный сахарный диабет / В. А. Петрухин, Ф. Ф. Бурумкулова // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2014. – Т. 1, № 1. – С. 48-51.
208. Петунина, Н. А. Роль гормонов жировой ткани в развитии осложненной беременности у женщин с ожирением / Н. А. Петунина, И. А. Кузина // Ожирение и метаболизм. – 2013. – № 1. – С. 3-8.
209. Плеханова, М. А. Акушерские и перинатальные исходы у беременных с ранним и поздним выявлением гестационного сахарного диабета / М. А. Плеханова, Ф. Ф. Бурумкулова, В. А. Петрухин, А. Е. Панов, Т. С. Будыкина, С. Н. Лысенко и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Т. 21, № 2. – С. 44-49.
210. Погорелова, Т. Н. Информативность содержания и свойств белков-маркеров молекулярно-клеточных процессов в околоплодных водах для оценки состояния фетоплацентарного комплекса / Т. Н. Погорелова, В. О. Гунько, А. А. Никашина, В. В. Авруцкая, А. В. Ларичкин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18, № 1. – С. 10-14.
211. Погорелова, Т. Н. Молекулярные механизмы нарушения процессов ангиогенеза при беременности, осложненной задержкой роста плода / Т. Н. Погорелова, И. И. Крукиер, В. В. Авруцкая, Н. А. Друккер // Фундаментальная медицина и биология. – 2012. – № 1. – С. 71-75.

212. Погорелова, Т. Н. Посттрансляционные модификации и дифференциальная экспрессия белков при плацентарной недостаточности / Т. Н. Погорелова, В. О. Гунько, А. А. Никашина, И. А. Аллилуев, Т. Л. Боташева // Проблемы репродукции. – 2016. – Т. 22, № 6. – С. 115-119.

213. Погорелова, Т. Н. Роль нарушения белково-липидного состава плазматических мембран плаценты и модификации мембранотранспортных процессов в развитии осложненной беременности / Т. Н. Погорелова, И. И. Крукиер, В. О. Гунько, А. А. Никашина, Н. В. Палиева // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23, № 5. – С. 42-47.

214. Подзолкова, Н. М. Течение беременности и перинатальные исходы у женщин с нарушениями жирового обмена / Н. М. Подзолкова и соавт. // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 6. – С. 86-92.

215. Покусаева, В. Н. Влияние гипергликемии в I триместре беременности на риск развития макросомии плода / В. Н. Покусаева, В. Ю. Амалицкий, А. С. Огарева, А. С. Кривенко // Медицинский альманах. – 2021. – № 1 (66). – С. 24-28.

216. Покусаева, В. Н. Гипергликемия в I триместре беременности и риск развития гестационного сахарного диабета: пилотное исследование / В. Н. Покусаева, В. Ю. Амалицкий, С. В. Сехин и др. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – № 15. – С. 94-99.

217. Покусаева, В. Н. Прегравидарные и гестационные нарушения метаболизма: медико-биологическая составляющая / В. Н. Покусаева // Охрана материнства и детства. – 2011. – № 2. – С. 12-18.

218. Покусаева, В. Н. Углеводный и жировой обмен при различном гестационном увеличении массы тела / В. Н. Покусаева, Н. К. Никифоровский, К. Б. Покусаева, М. О. Галиева, Е. А. Трошина // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т. 60, № 4. – С. 35-42.

219. Покусаева, К. Б. Роль прегравидарной массы тела и ее гестационного увеличения в развитии различных вариантов преэклампсии / К. Б. Покусаева, А. С. Кривенко, Н. Ю. Каткова, В. Н. Покусаева, А. С. Вахрушина // Медицинский алфавит. – 2020. – № 4. – С. 11-15.

220. Порошенко, А. Б. Взаимоотношения латеральных признаков человека в онтогенезе. Леворукость у детей и подростков / А. Б. Порошенко, А. В. Баранова, А. И. Пономарев. – М. – 1987. – С. 33-36.

221. Порошенко, А. Б. Значение гестационной межполушарной асимметрии для диагностики состояния функциональной системы «мать-плод» / А. Б. Порошенко, В. И. Орлов, Г. А. Кураев // Научно-технический прогресс и здоровье человека. – Полтава, 1987. – С. 230-231.

222. Порошенко, А. Б. Значение моторной асимметрии нижних конечностей в интеграции женской репродуктивной системы. Механизмы интеграции биологических систем / А. Б. Порошенко // Проблемы адаптации. – Ростов-на-Дону. – 1987. – С. 135-137.

223. Порошенко, А. Б. Нейрофизиологический анализ природы и свойств асимметрии женской репродукции: дисс. канд. биол. наук: 03.00.13 / Порошенко Анатолий Борисович. – Ростов-на-Дону, 1985. – 285 с.

224. Радзинский, В. Е. Адаптационные особенности кардиореспираторной системы плода во внутриутробном периоде онтогенеза в зависимости от полового диморфизма и их клиническое значение / В. Е. Радзинский, В. А. Линде, В. В. Баранова, Т. Л. Боташева, В. В. Авруцкая, Е. Б. Гудзь, А. В. Хлопонина // Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология». – 2011. – № 6. – С. 90-101.

225. Радзинский, В. Е. Акушерская агрессия / В. Е. Радзинский. – М., 2012. – 670 с.

226. Радзинский, В. Е. Влияние эндотелий-опосредованных факторов на формирование акушерской патологии при метаболических нарушениях / В. Е. Радзинский, Н. В. Палиева, Т. Л. Боташева, Е. В. Железнякова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – С. 30.

227. Радзинский, В. Е. Ожирение. Диабет. Беременность. Версии и контраверсии. Клинические практики. Перспективы. [Монография] / Под ред. В. Е. Радзинского, Т. Л. Боташевой, Г. А. Койташ– Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2020. – 528 с.

228. Резников, А. Г. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология / В. П. Пищак, Н. Д. Носенко, С. С. Ткачук, В. Ф. Мыслицкий. – Черновцы: Медакадемія, 2004. – 351 с.

229. Ремнева, О. В. Клинико-метаболические и неврологические нарушения у доношенных новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом / О. В. Ремнева, О. В. Рожкова, Т. М. Черкасова, Ю. В. Кореновский, Н. В. Трухачева, Н. Л. Гуревич // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Том 66, № 3. – С. 46-53.

230. Рослый, И. М. Биохимические показатели в медицине и биологии / И. М. Рослый – М.: "Медицинское информационное агентство (МИА)", 2015. – 612 с.

231. Рудаева, Е. В. Состояние основных обменных процессов и содержание лептина у беременных женщин с дефицитом массы тела / Е. В. Рудаева // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т. 2, № 3. – С. 46-51.

232. Рымашевский, А. Н. Способ прогнозирования преэклампсии у беременных с гестационным сахарным диабетом / А. Н. Рымашевский, Т. Л. Боташева, А. Д. Фабрикант, Н. В. Палиева, В. О. Андреева, Е. В. Железнякова и др. // Патент на изобретение №2740852, Опубликовано 21.01.2021г., Бюл. №3.

233. Рымашевский, А. Н. Эндокринная дисфункция у женщин с преэклампсией и алиментарным ожирением / А. Н. Рымашевский, С. С. Туманян, Е. М. Франциянц, С. В. Туманян // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 14-18.

234. Савельева, Г. М. Акушерство и гинекология / Г. М. Савельева, В. Н. Серов, Г. Т. Сухих. – Клинические рекомендации. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1024 с.

235. Савельева, Г. М. Акушерство: учеб. для мед. вузов / Г. М. Савельева, Р. И. Шалина, Л. Г. Сичинава и соавт. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2011. – 651 с.

236. Савельева, И. В. Роль фактора роста плаценты в прогнозе развития тяжелых гестационных осложнений у беременных с метаболическим синдромом / И. В. Савельева, С. В. Баринов, Е. В. Рогова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 1. – С. 16-19.

237. Савельева, Л. В. Современная концепция лечения ожирения / Л. В. Савельева // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 1. – С. 51-56.

238. Сагамонова, К. Ю. Пути оптимизации программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона в полость матки:

автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.00.01 / Сагамонова Карина Юрьевна. – Ростов н/Д., 2001. – 38 с.

239. Селье, Г. На уровне целого организма / перевод с английского И. А. Доброхотовой, А. В. Парина. – М., Изд-во «Наука». – 1972. – 258 с.

240. Серов, В. Н. Гинекологическая эндокринология. Руководство / В. Н. Серов, В. Н. Прилепская, Т. В. Овсянникова. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 512 с.

241. Сидельникова, В. М. Невынашивание беременности / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих. – М.: – 2010. – 534 с.

242. Сидорова, И. С. Преэклампсия и снижение материнской смертности в России / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина, А. Л. Унанян // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 1. – С. 107-112.

243. Скулачев, В. П. Энергетика биологических мембран / В. П. Скулачев. – М.: Наука, 1989. – 288 с.

244. Смирнова, В. А. Метаболический синдром и гипердренореактивность как факторы риска неблагоприятного течения беременности и перинатальных исходов / В. А. Смирнова // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2009. – № 52. – С. 299.

245. Солодков, А. С. Физиологические основы адаптации к физическим нагрузкам / А. С. Солодков. – Л.: ГЦОЛИФК им. П. Ф. Лесгафта, 1988. – 260 с.

246. Соснова, Е. А. Метаболический синдром / Е. А. Соснова // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 66-73.

247. Соснова, Е. А. Метаболический синдром / Соснова Е.А. // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2016. – Т. 3, № 4. – С. 172-180.

248. Стародубова, А. В. Особенности жирового обмена у молодых женщин с избыточным и нормальным приростом массы тела во время беременности / А. В. Стародубова, О. В. Драенкова, О. А. Кисляк, А. М. Копелев, С. Д. Косюра, Ф. М. Хаутиева и др. // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2009. – № 2. – С. 10-15.

249. Судаков, К. В. Индивидуальность эмоционального стресса / К. В. Судаков. – Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2005. – Т. 105, № 2. – С. 4-12.

250. Судаков, К. В. Нормальная физиология. Практикум / К. В. Судаков. – / М.: МИА., 2008. – 232 с.
251. Судаков, К. В. Физиология. Основы и функциональные системы. — Курс лекций. Под ред. К. В. Судакова. – М.: Медицина, 2000. – 784 с.
252. Судаков, К. В. Функциональные системы / К. В. Судаков. – М.: Изд. РАМН, 2011. – 320 с.
253. Сюдюкова, Е. Г. Преэклампсия: современное состояние проблемы / Е. Г. Сюдюкова, В. С. Чулков, М. Г. Рябикина // Доктор.Ру. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 11-16.
254. Тажетдинов, Е. Х. Перспективы раннего скрининга гестационного сахарного диабета / Е. Х. Тажетдинов, И. Н. Костин, К. И. Ли, О. В. Аршинова, О. Н. Чепорева, С. Д. Забирова, В. Е. Пак // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 8, № 3 (29). – С. 90-94.
255. Тарасенко, К. В. Взаимосвязи инсулинорезистентности и гиперинсулинемии с маркерами системного воспаления у беременных женщин с ожирением различной степени / К. В. Тарасенко, Т. В. Мамонтова, Л.Э. Веснина // Охрана материнства и детства. – 2014. – Т. 24, № 2 – С. 48-51.
256. Татаринев, Ю. С. Специфический альфа 2 – микроглобулин (гликоделин) репродуктивной системы человека: 20 лет от фундаментальных исследований до внедрения в клиническую практику / Ю. С. Татаринев, Л. В. Посисеева, Д. Д. Петрунин. – М.: Иваново, 1998. – 127 с.
257. Татарчук, Т. Ф. Современные подходы к диагностике и лечению гиперпролактинемии / Т. Ф. Татарчук, С. В. Гуньков, О. А. Ефименко // Репродуктивная эндокринология. – № 1 (3). – 2012. – С. 26-44.
258. Тетрашвили, Н. К. Роль цитокинов в невынашивании беременности / Н. К. Тетрашвили, Г. Т. Сухих // Мать и дитя: материалы V Рос.науч. форума. – М., 2003. – С. 231-232.
259. Тимохина, Е. С. Клинико-метаболические патогенетические особенности гестационных нарушений углеводного обмена и оптимизация диагностического алгоритма: авторефдис... канд. мед. наук: 14.01.02 / Тимохина, Екатерина Сергеевна. – Томск. – 2013. – 26 с.

260. Траль, Т. Г. Молекулярно-морфологические особенности формирования хронической плацентарной недостаточности, обусловленной разными типами сахарного диабета / Т. Г. Траль, Г. Х. Толибова, Е. В. Мусина, М. И. Ярмолинская // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 185-191.

261. Трошина, Е. А. Ожирение у женщин / под ред. акад. РАН Г. А. Мельниченко, проф. Н. К. Никифоровского / Е. А. Трошина, В. Н. Покусаева, В. Н. Андреева. – М.: “Медицинское информационное агенство”, 2017. – 272 с.

262. Трубицын, А. Г. Объединенная теория старения / А. Г. Трубицын // Успехи геронтологии. – 2012. – Т. 25, № 4. – С. 563-581.

263. Ульянина, Е. В. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в прогнозе сосудистых нарушений у беременных с синдромом задержки развития плода / Е. В. Ульянина, И. Ф. Фаткуллин // Казанский медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 221-223.

264. Фролькис, В. В. Старение и увеличение продолжительности жизни / В. В. Фролькис. – Л.: Наука, 1988. – 239 с.

265. Хлопонина, А. В. Хронофизиологические закономерности влияния половой дифференциации плода на функциональные процессы в системе «мать-плацента-плод» при физиологической и осложненной беременности: дис... докт. мед. наук: 03.03.01; 14.01.01 / Хлопонина Анна Валерьевна. – Ростов-на-Дону. – 2019. – 313 с.

266. Ходжаева, З. С. Особенности течения беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом / З. С. Ходжаева, Н. В. Снеткова, К. Т. Муминова, К. А. Горина, М. Е. Абрамова, Р. М. Есаян // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 7. – С. 47-52.

267. Хромылев, А. В. Метаболический синдром и беременность / А. В. Хромылев // Ожирение и метаболизм. – 2014. – № 2. – С. 3-7.

268. Чабанова, Н. Б. Особенности жирового обмена у беременных в зависимости от срока гестации, массы тела и характера жировотложения / Н. Б. Чабанова, Т. Н. Василькова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. – С. 27.

269. Черноситов, А. В. Неспецифическая резистентность, функциональные асимметрии и женская репродукция / А. В. Черноситов. – Р/Д.: Изд – во СКНЦ ВШ, 2000. – 193 с.
270. Черноситов, А. В. Функциональная межполушарная асимметрия мозга. Ростов-на-Дону: Эверест, 2009. – 184 с.
271. Черноситов, А. В. Функциональная асимметрия мозга: медико-биологические, психологические и социально-педагогические аспекты. Издание 2-е дополн. / А. В. Черноситов. – Р/Д.: Изд – во ИПО ПИ ЮФУ, 2011. – 188 с.
272. Черноситов, А. В. Функциональная межполушарная асимметрия мозга (ФМА) в организации функциональных систем женской репродукции и механизмов резистентности / А. В. Черноситов, Т. Л. Боташева, В. В. Васильева // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2016. – № 3. – С. 31-41.
273. Чулков, В. С. Беременность, роды и перинатальные исходы у женщин с избыточной массой тела и ожирением / В. С. Чулков, Н. К. Вереина, С. П. Сеницын // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 29-32.
274. Шаханова А. В. Образование и здоровье: физиологические аспекты / А. В. Шаханова, Т. В. Глазун. - Майкоп: Адыгейский гос. ун-т, 2008. – 195 с.
275. Шевцова, О. Г. Некоторые результаты оценки заболеваемости гестационным сахарным диабетом / О. Г. Шевцова, К. Е. Моисеева, Е. Н. Березкина, Ш. Д. Харбедия // Медицина и организация здравоохранения. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 29-34.
276. Шелаева, Е. В. Информативность ультразвуковых показателей при диабетической фетопатии / Е. В. Шелаева, В. С. Прохорова, С. В. Нагорнева, М. В. Литвинова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. LXVI, № 3. – С. 90-91.
277. Щедрина, А. Г. Онтогенез и теория здоровья: Метод, аспекты / А. Г. Щедрина. – Новосибирск: Наука. Сиб. отд., 1989. – С. 34-35.
278. Ahmed, A. Regulation of placental vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor (PLGF) and soluble Flt-1 by oxygen—a review / A. Ahmed, C. Dunk, S. Ahmad, A. Khaliq // Placenta. – 2000. – Vol. 21, Suppl. A. – P. 16-24.

279. Akkurt, M. O. Increased fetal epicardial fat thickness: A novel ultrasound marker for altered fetal metabolism in diabetic pregnancies / M. O. Akkurt, O. M. Turan, S. Crimmins et al. // *The Journal of Clinical Ultrasound*. – 2018. – Vol. 46, № 6. – P. 397-402.
280. Alessi, P. Molecular targeting of angiogenesis / P. Alessi, C. Ebbinghaus, D. Neri // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2004. – Vol. 1654, № 1. – P. 39-49.
281. Amirian, A. Role of interleukin-6 (IL-6) in predicting gestational diabetes mellitus / A. Amirian, M. B. Mahani, F. Abdi // *Obstetrics and Gynecology*. – 2020. – Vol. 63, № 4. – P. 407-416.
282. Angeueria, A. R. New insights into gestation glucose metabolism: lessons learned from 21st century approaches / A. R. Angeueria, A. E. Ludvik, T. E. Reddu et al. // *Diabetes*. – 2015. – Vol. 64, № 2. – P. 327-334.
283. Anversa, P. Myocardial aging / P. Anversa, M. Rota, K. Urbanek, T. Hosoda, E. Sonnenblick, A. Leri, J. Kajstura, R. Bolli // *Basic Res Cardio*. – 2005. – Vol. 100, № 6. – P. 482-493.
284. Arthur, L. D. Variations in concentrations of the major endometrial secretory proteins (placental protein 14 and insulin-like growth factor binding protein-1) in assisted conception regimes / L. D. Arthur, F. W. Anthony, T. Chard, G. M. Masson // *Hum Reprod*. – 1995. – Vol. 10, № 3. – P. 664-666.
285. Astrand, P. *Textbook of work physiology* / P. Astrand, K. Rodahl. – New York, 1970. – 669 p.
286. Bandyopadhyay, M. Gestational diabetes mellitus: a qualitative study of lived experiences of South Asian immigrant women and perspectives of their health care providers in Melbourne, Australia / M. Bandyopadhyay // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 500.
287. Banoo, E. Association of metabolic syndrome with inflammatory mediators in women with previous gestational diabetes mellitus / E. Banoo, F. Sharifi, Z. Badamchizadeh et al. // *J. Diabetes. Metab. Disord*. – 2013. – Vol.12. – P. 8.
288. Baumfeld, Y. Pre-Conception Dyslipidemia is Associated with Development of Preeclampsia and Gestational Diabetes Mellitus. / Y. Baumfeld, L. Novack, A. Wiznitzer et al. // *PLOS One*. – 2015. – Vol. 10, № 10: e0139164. doi: 10.1371/journal.pone.0139164.

289. Billionnet, C. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012 / C. Billionnet, D. Mitanchez, A. Weill, J. Nizard, F. Alla, A. Hartemann et al. // *Diabetologia*. – 2017. – Vol. 60, № 4. – P. 636-644.

290. Blanco, P. Conservation of PCDHX in mammals; expression of human X/Y genes predominantly in brain / P. Blanco, C. A. Sargent, C. A. Boucher et al. // *Mamm Genome*. – 2000. – Vol. 11, № 10. – P. 906-194.

291. Bolton, A. E. Identification of placental protein 14 as an immunosuppressive factor in human reproduction / A. E. Bolton, K. J. Clough, R. J. Stoker et al. // *Lancet*. – 1987. – Vol. 1, № 8533. – P. 593-595.

292. Boriboonhirunsarn, D. Second trimester weight gain > 7 kg increases the risk of gestational diabetes after normal first trimester screening // *J Obstet Gynaecol. – Res*. 2017. – Vol. 43, № 3. – P. 462-467.

293. Botasheva, T. L. Prognostic value of the blood flow gradient in the renal and brain arteries of the fetus in accordance with its sexual dimorphism in fetal growth retardation development / T. L. Botasheva, A. V. Khloponina, V. E. Radzinsky, Y. V. Ganikovskaya, A. A. Mikhelson // *Journal of perinatal medicine*. – 2017. – Vol. 45, № 2. – P. 72.

294. Bowen, J. M. Cytokines of the placenta and extra-placental membranes: biosynthesis, secretion and roles in establishment of pregnancy in women / J. M. Bowen, L. Chamley, M. D. Mitchell, J. A. Keelan // *Placenta*. – 2002. – Vol. 23, № 4. – P. 239-256.

295. Campbell, S. Doppler uteroplacental waveforms / S. Campbell, S. Vyas, S. Bewley // *Lancet*. – 1988. – Vol. 1, № 8597. – P. 1287–1288.

296. Catalano, P. M. Subclinical abnormalities of glucose metabolism in subjects with previous gestational diabetes / P. M. Catalano, I. M. Bernstein, R. R. Wolfe et al. // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2001. – №3. – P. 54-56.

297. Ceriello, A. Hyperglycemia induced circulating ICAM-1 increase in diabetes mellitus: the possible role of oxidative stress / A. Ceriello, E. Falletti, E. Motz, C. Taboga, L. Tonutti, Z. Ezzol et al. // *Horm. Metab. Res*. – 1998. – Vol. 30, № 3. – P. 146-149.

298. Ceriello, A. New insights on non-enzymatic glycosylation may lead to therapeutic approaches for pre-vention of diabetic complications / A. Ceriello, A. Quatraro, D. Giugliano // *Diabetic Med.* – 1999. – P. 297-299.
299. Chandran, M. Adiponectin: morethan just another fat cell hormone? / Chandran M., Philiips S., Ciaraldi T. et al. // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26, № 8. – P. 2442-2450.
300. Charnock-Jones, D. S. Placental vascular morphogenesis / D. S. Charnock-Jones, G. J. Burton // *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2000. – Vol. 14, № 6. – P. 953-968.
301. Chen, F. Association of gestational diabetes mellitus with changes in gut microbiota composition at the species level / F. Chen, Y. Gan, Y. Li et al. // *BMC Microbiology.* – 2021. – № 1. – C. 147.
302. Chen, L.-W. Combined analysis of gestational diabetes and maternal weight status from pre-pregnancy through post-delivery in future development of type 2 diabetes / L.-W. Chen, S. E. Soh, M.-T. Tint et al. // *Scientific Reports.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 5021.
303. Chen, T. Gestational diabetes mellitus is associated with the neonatal gut microbiota and metabolome / T. Chen, Y. Qin, M. Chen et al. – *BMC Medicine.* – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 120.
304. Chen, X. Differences in maternal circulating fatty acid composition and dietary fat intake in women with gestational diabetes mellitus or mild gestational hyperglycemia / X. Chen, T. Scholl, M. Leskiw et al. // *Diabetes Care.* – 2010. – Vol. 33, № 9. – P. 2049-2054.
305. Cheng, Y. W. Gestational diabetes: diagnosis and management / Y. W. Cheng, A. B. Caughey // *J Perinatol.* – 2008. – Vol. 28, № 10. – P. 657-664.
306. Chu, A.H.Y. Maternal height, gestational diabetes mellitus and pregnancy complications / A. H. Y. Chu, W. L. Yuan, S. L. Loy et al. // *Diabetes Research and Clinical Practice.* – 2021. – № 178, 108978.
307. Clauss, M. Molecular biology of the VEGF and the VEGF receptor family / M. Clauss // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2000. – Vol. 26, № 5. – P. 561-569.

308. Cohn, H. E. Cardiovascular responses to hypoxemia and acidemia in fetal lambs / H. E. Cohn, E. J. Sacks, M. A. Heymann, A. M. Rudolph // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1974. – Vol. 120, № 6. – P. 817-824.

309. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No.137: Gestational diabetes mellitus // *Obstet Gynecol.* – 2013. – Vol. 122, № 2. – P. 406-416.

310. Cosma, V. A. prospective cohort study of postpartum glucose metabolic disorders in early versus standard diagnosed gestational diabetes mellitus / V. Cosma, J. Imbernon, L. Zagdoun, et al. // *Scientific Reports.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 10430.

311. Cusi, K. Recombinant human insulin-like growth factor I treatment for 1 week improves metabolic control in type 2 diabetes by ameliorating hepatic and muscle insulin resistance / K. Cusi et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85, № 9. – P. 3077- 3084.

312. Cypryk, C. Gestational diabetes mellitus – an analysis of risk factors / C. Cypryk, W. Szymczak, L. Czupryniak, et al. // *Endokrynol Pol.* – 2008. – Vol. 59, № 5. – P. 393-397.

313. D'Arcy, E. The Role of Diet in the Prevention of Diabetes among Women with Prior Gestational Diabetes: A Systematic Review of Intervention and Observational Studies / E. D'Arcy, J. Rayner, A. Hodge, L. J. Ross, D. A. J. M. Schoenaker // *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics.* – 2020. – Vol. 120, № 1. – P. 69-85.

314. Davitt, C. Current practices in gestational diabetes mellitus diagnosis and management in the United States: survey of maternal-fetal medicine specialists / C. Davitt, K. E. Flynn, R. K. Harrison, A. Pan, A. Palatnik, // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2021. – Vol. 225, № 2. – P. 203-204.

315. De Marco, C. S. Mechanisms of oxygen sensing in human trophoblast cells / C. S. De Marco et al. // *Placenta.* – 2002. – S. 1. – P. 58-68.

316. Del Mar Melero-Montes, M. Hyperemesis Gravidarum and the Sex of the Offspring / M. Del Mar Melero-Montes, H. Jick // *Epidemiology.* – 2000. – Vol. 12, № 1. – P. 123-124.

317. Dell, A. Structural analysis of the oligosaccharides derived from glycodelin, a human glycoprotein with potent immunosuppressive and contraceptive

activities / A. Dell, H. R. Morris, R. L. Easton, M. Panico et al. // *J. Biol. Chem.* – 1995. – Vol. 270. – P. 24116-24126.

318. Demissie, K. Placenta previa: preponderance of male sex at birth / K. Demissie, M. B. Breckenridge, L. Joseph, G. G. Rhoads // *Am J Epidemiol.* – 1999. – Vol. 149, № 9. – P. 824-30.

319. Di Renzo, G. C. Does fetal sex affect pregnancy outcome? / G. C. Di Renzo, A. Rosati, R. D. Sarti, L. Cruciani, A. M. Cutuli // *Gend Med.* – 2007. – Vol. 4, № 1. – P. 19-30.

320. Di Renzo, G. C. Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine / Di Renzo G. C., Roura L. C., Facchinetti F., Helmer H., Hubinont C., Jacobsson B. et al. // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* – 2017. – Vol. 30, № 17. – P. 2011-2030.

321. Divon, M. Y. Male gender predisposes to prolongation of pregnancy / M. Y. Divon, A. Ferber, H. Nisell, M. Westgren // *Am J Obstet Gynecol.* – 2002. – Vol. 187, № 4. – P. 1081-1083.

322. Donahoo, W. T. Plasma alpha-melanocyte-stimulating hormone: sex differences and correlations with obesity / W. T. Donahoo, T. L. Hernandez, J. L. Costa et al. // *Metabolism.* – 2009. – Vol. 58, № 1. – P. 16-21.

323. Donath, M. Y. Cytokine production by islets in health: cellular origin, regulation and function / M. Y. Donath, M. Schnetzler, H. Ellingsgaard, P. A. Halban, J. A. Ehses // *Trends Endocrinol Metab.* – 2010. – Vol. 21, № 5. – P. 261-267.

324. Drugan, A. Sonographic nuchal markers for Down syndrome are more common but less ominous in gestations with a male fetus / A. Drugan, A. Weissman, R. Avrahami, R. Zamir, M. I. Evans // *Fetal Diagnosis and Therapy.* – 2002. – Vol. 17. – P. 295-297.

325. Du, C. Very delayed infarction after mild focal cerebral ischemia: a role for apoptosis? / C. Du, R. Hu, C. A. Csernansky et al. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 1996. – Vol. 16. – P. 195-201.

326. Ehrenberg, H. M. Maternal obesity, uterine activity, and the risk of spontaneous preterm birth / H. M. Ehrenberg et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 113, № 1. – P. 48-52.

327. Ekezie, W. Experiences of using a digital type 2 diabetes prevention application designed to support women with previous gestational diabetes / W. Ekezie, H. Dallosso, P. Saravanan, K. Khunti, M. Hadjiconstantinou // *BMC Health Services Research*. – 2021. – P. 772.

328. Engel, P. J. Male sex and pre-existing diabetes are independent risk factors for stillbirth / P. J. Engel, R. Smith, M. W. Brinsmead, S. J. Bowe, V. L. Clifton // *J ObstetGynaecol*. – 2008. – Vol. 48, № 4. – 375-83.

329. Esakoff, T. F. Does small for gestational age worsen outcomes in gestational diabetics? / T. F. Esakoff, A. Guillet, A. B. Caughey // *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*. – 2017. – Vol. 30, № 8. – P. 890-893.

330. Eskdale, J. IL-10 microsatellite polymorphisms and IL-10 locus alleles in RA susceptibility / J. Eskdale, J. McNicholl, P. Wordsworth, et al. // *The Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P. 12-82.

331. Fernández-Morera, J. L. The Possible Role of Epigenetics in Gestational Diabetes: Cause, Consequence, or Both / J. L. Fernández-Morera, S. Rodriguez-Rodero, E. M. Menéndez-Torre, M. F. Fraga // *ObstetGynecol Intern*. – 2010. – P. 1-7. doi: 10.1155/2010/605163.

332. Ferrara, N. Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis / N. Ferrara // *Recent Prog Horm Res*. – 2000. – Vol. 55. – P. 15-35.

333. Fisher, F. Associations of insulin-like growth factors-1, insulin-like growth factor-binding proteins and acid-labile subunit with coronary heart disease / F. Fisher, H. Schuler, S. Mohan et al. // *Clin Endocrinol*. – 2004. – Vol. 61, № 5. – P. 595-602.

334. Franchini, M. Thrombotic syndrome and the risk of arterial and venous thrombosis / M. Franchini, G. Targher, M. Montagnana, G. Lippi // *Thrombosis Research*. – 2008. – Vol. 122. – P. 727-735.

335. Frank, T. S. Increased risk for the development of preeclampsia in obese pregnancies: weighing in on the mechanisms / T. S. Frank, C. P. Ana, P. Joey // *Granger American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* Published 1 December. – 2015. – Vol. 309, № 11. – P. 1326-1343.

336. Fu, F. The pregnancy-related anxiety characteristics in women with gestational diabetes mellitus: why should we care? / F. Fu, P. Yan, S. You et al. // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2021. – № 1. – P. 424.

337. Ghidini, A. Gender differences of placental dysfunction in severe prematurity / A. Ghidini, C. M. Salafia // *BJOG*. – 2005. – Vol. 112. – P. 140-144.

338. Goetz, M. An observational claims data analysis on the risk of maternal chronic kidney disease after preterm delivery and preeclampsia / M. Goetz, M. Müller, R. Gutsfeld et al. // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 12596.

339. Gol, M. Does fetal gender affect cytotrophoblast cell activity in the human term placenta? Correlation with maternal hCG levels / M. Gol, B. Tuna, E. Doğan, B. Gulekli, M. Bagci, S. Altunyurt, U. Saygili // *Acta ObstetGynecol Scand*. – 2004. – Vol. 83, № 8. – P. 711-715.

340. Goldman-Wohl, D. Regulation of trophoblast invasion: from normal implantation to pre-eclampsia / D. Goldman-Wohl, S. Yagel // *Mol. Cell. Endocrinol*. – 2002. – Vol. 187, № 1–2. – P. 233-238.

341. Gonzalez, T. L. Sex differences in the late first trimester human placenta transcriptome / T. L. Gonzalez, T. Sun, A. F. Koepfel, B. Lee, E. T. Wang, C. R. Farber, et al. // *Biology of Sex Differences*. – 2018. – Vol. 9, № 1. – P. 4.

342. Gualdani, E. Pregnancy outcomes and maternal characteristics in women with pregestational and gestational diabetes: a retrospective study on 206,917 singleton live births / E. Gualdani, G. Di Cianni, M. Seghieri, P. Francesconi, G. Seghieri // *Acta Diabetologica*. – 2021. – Vol. 58, № 9. – P. 1169-1176.

343. HAPO Study Cooperative Research Group. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study // *Int J Gynecol Obstet*. – 2002. – Vol. 78, № 1. – P. 69-77.

344. Harman, D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry / D. Harman // *J Gerontol*. – 1956. – Vol. 11. – P. 298-300.

345. Hartil, K. Maternal substrate utilization programs the development of the metabolic syndrome in male mice exposed to high fat in utero / K. Hartil, P. M. Vuguin, M. Kruse et al. // *Pediatr Res*. – 2009. – Vol. 66, № 4. – P. 368-373.

346. Hashimoto, K. Indicators of glycemic control in patients with gestational diabetes mellitus and pregnant women with diabetes mellitus / K. Hashimoto, M. Koga // *World J Diabetes*. – 2015. – Vol. 6, № 8. – P. 1045-1056.

347. Higuchi, H. Molecular analysis of central feeding regulation by neuropeptide Y (NPY) neurons with NPY receptor small interfering RNAs (siRNAs) / H. Higuchi // *Neurochem. Int.* – 2012. – Vol. 61, № 6. – P. 936-941.
348. Holcberg, G. Increased production of tumor necrosis factor-alpha TNF-alpha by IUGR human placentae / G. Holcberg, M. Huleihel, O. Sapir et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2001. – Vol. 94, № 1. – P. 69-72.
349. Horvath, B. Metabolic syndrome in normal and complicated pregnancies / B. Horvath, T. Bodecs, I. Boncz, J. Bodis // *MetabSyndrRelatDisord.* – 2013. – Vol. 11, № 3. – P. 185-188.
350. Huhn, E. A. Screening of gestational diabetes mellitus in early pregnancy by oral glucose tolerance test and glycosylated fibronectin: Study protocol for an international, prospective, multicentre cohort trial / E. A. Huhn, T. Fischer, C. S. Göbl et al. // *BMJ Open.* – 2016. – Vol. 12, № 6(10): e012115.
351. Huhtala, M. L. Amino acid sequence homology between human placental protein 14 and  $\alpha$ -lactoglobulin from various species / M. L. Huhtala, M. Seppala, A. Narvanen, P. Palomaki // *Endocrinology.* – 1987. – Vol. 120. – P. 2620-2622.
352. Hutchison, S. K. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in polycystic ovary syndrome / S. K. Hutchison, C. Harrison, N. Stepto, C. Meyer, H. Teede // *Diabetes Care.* – 2008. – Vol. 31. – P. 1427-1432.
353. Jahan, S. Gender differences in serum leptin concentrations from umbilical cord blood of newborn infants born to nondiabetic, gestational diabetic and type-2 diabetic mothers / S. Jahan, R. Zinnat, Z. Hassan, K. B. Biswas, S. H. Habib // *Int J Diabetes Dev Ctries.* – 2009. – Vol. 29, № 4. – P. 155-158.
354. Jones, H. N. IL-6 stimulates system A amino acid transporter activity in trophoblast cells through STAT3 and increased expression of SNAT2 / H. N. Jones, T. Jansson, T. L. Powell // *Am J Physiol Cell Physiol.* – 2009. – Vol. 297, № 5. – P. 1228-1235.
355. Joy, S. The effect of maternal obesity on pregnancy outcomes of women with gestational diabetes controlled with diet only, glyburide, or insulin / S. Joy et al. // *Am. J. Perinatol.* – 2012. – Vol. 29. – P. 1140-1143.

356. Kaiser, K. Metabolic syndrome in women with previous gestational diabetes / Kaiser, K., Nielsen, M.F., Kallfa, E., Dubietyte, G., Lauszus, F.F. // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 11558.
357. Kautzky-Willer, A. Sex and gender-specific aspects in prediabetes and diabetes mellitus—clinical recommendations (Update 2019) / A. Kautzky-Willer, J. Harreiter, H. Abrahamian et al. // *Wiener Klinische Wochenschrift*. – 2019. – Vol. 131. – P. 221-228.
358. Kc, K. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review / K. Kc, S. Shakya, H. Zhang // *Annals of Nutrition and Metabolism*. – 2015. – Vol. 66. – P. 14-20.
359. Kim, C. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review / C. Kim, K. M. Newton, R. H. Knopp // *Diabetes Care*. – 2002. – Vol. 25, № 10. – P. 1862-1868.
360. King, P. Pregnancy in women with diabetes or with gestational diabetes: a primary care perspective / P. King // *Practical Diabetes*. – 2019. – Vol. 36, № 5. – P. 171-176.
361. Kingdom, J. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth / J. Kingdom, B. Huppertz, G. Seaward, P. Kaufmann // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2000. – Vol. 92, № 1. – P. 35-43.
362. Knippel, A. J. Role of fetal sex in amniotic fluid alpha-fetoprotein screening / A. J. Knippel // *Prenatal Diagnosis*. – 2002. – Vol. 22, Iss.10. – P. 941-945.
363. Kristensen, J. Pre-pregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death / J. Kristensen, M. Vestergaard, K. Wisborg, U. Kesmodel, N. J. Secher // *BJOG*. – 2005. – Vol. 112, № 4. – P. 403-408.
364. Kwak, S. H. A genome-wide association study of gestational diabetes mellitus in Korean women. / S. H. Kwak, S. H. Kim, Y. M. Cho et al. // *Diabetes*. – 2012. – Vol. 61, № 2. – P. 531-541. doi: 10.2337/db11-1034.
365. Kwak, S. H. Finding genetic risk factors of gestational diabetes. / S. H. Kwak, H. C. Jang, K. S. Park // *Genomics Inform.* – 2012. – Vol. 10, № 4. – P. 239-243. doi: 10.5808/GI.2012.10.4.239.

366. Larsen, S. O. Gender impact on first trimester markers in Down syndrome screening / S. O. Larsen, K. R. Wojdemann, A. C. Shalmi, et al. // *PrenatDiagn.* – 2002. – Vol. 22. – P. 1207-1208.
367. Lash, G. E. Vascular endothelial growth factor and placental growth factor release in cultured trophoblast cells under different oxygen tensions / G. E. Lash, C. M. Taylor, A. J. Trew et al. // *Growth Factors.* – 2002. – Vol. 20, № 4. – P. 189-196.
368. Lee, B. W. RAGE ligands induce apoptotic cell death of pancreatic B-cells via oxidative stress / B. W. Lee, H. Y. Chae, S. J. Kwon et al. // *J. Mol. Med.* – 2012. – Vol. 26, № 6. – P. 813-818.
369. Li, G., Differential effect of pre-pregnancy low BMI on fetal macrosomia: a population-based cohort study / G. Li, Y. Xing, G. Wang et al. // *BMC Medicine.* – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 175.
370. Li, S.-Y. Effects of intermittently scanned continuous glucose monitoring on blood glucose control and the production of urinary ketone bodies in pregestational diabetes mellitus / S.-Y. Li, H. Guo, Y. Zhang et al. // *Diabetology and Metabolic Syndrome.* – 2021. – Vol. 13, № 1. – P. 39.
371. Lin, E. J. Neuropeptides as therapeutic targets in anxiety disorders / E. J. Lin // *Current pharmaceutical design.* – 2012. – № 34. [www.pubmed.com](http://www.pubmed.com).
372. Lin, J. Associations between insulin resistance and adverse pregnancy outcomes in women with gestational diabetes mellitus: a retrospective study / J. Lin, H. Jin, L. Chen // *BMC Pregnancy and Childbirth.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 526.
373. Liu, B. Intrauterine insulin resistance in fetuses of overweight mothers / B. Liu et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2013. – Vol. 39, № 1. – P. 132-138.
374. Liu, G. Macular vascular changes in pregnant women with gestational diabetes mellitus by optical coherence tomography angiography / G. Liu, F. Wang // *BMC Ophthalmology.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 170.
375. Lumeng, C. N. Inflammatory links between obesity and metabolic disease / C. N. Lumeng // *J. Clin. Invest.* – 2011. – Vol. 121, № 6. – P. 2111-2117.
376. Lygnos, M. Changes in maternal plasma levels of VEGF, bFGF, TGF-beta1, ET-1 and sKL during uncomplicated pregnancy, hypertensive pregnancy and gestational diabetes / M. Lygnos, K. Pappa, H. Papadaki, C. Relakis, E. Koumantakis, N. Anagnostou // *In Vivo.* – 2006. – Vol. 20. – P. 157-163.

377. Lynch, A. M. Prepregnancy obesity and complement system activation in early pregnancy and the subsequent development of preeclampsia / A. M. Lynch et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 206, № 5. – P. 428-431.
378. Maconochie, N. Sex ratio of nuclear industry employees' children / N. Maconochie, E. Roman, P. Doyle, G. Davies, P. G. Smith, V. Beral // *Lancet.* – 2001. – Vol. 19. – P. 1589-1591.
379. Maffoni, S. Folate status in women of childbearing age with obesity: a review / S. Maffoni, R. De Giuseppe, F. C. Stanford, H. Cena // *Nutrition Research Reviews.* – 2017. – Vol. 30, № 2. – P. 265-271.
380. Matthews, D. R. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D. R. Matthews, J. P. Hosker, A. S. Rudenski, M. A. Naylor, D. F. Treacher, R. C. & Turner // *Diabetologia.* – 1985. – Vol. 28. – P. 412-419.
381. Meenakshi Srivastava, R. Obstetric Behavior and Pregnancy Outcome in Overweight and Obese Women / R. Meenakshi Srivastava, N. R. Sharma, K. P. Kushwaha, V. Aditya // *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India.* – 2012. – Vol. 62, № 3. – P. 276-280.
382. Metzger, B. E. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes / B. E. Metzger, L. P. Lowe, A. R. Dyer, E. R. Trimble, U. Chaovarindr et al. // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 358, №19. – P. 1991–2002.
383. Metzger, B. E. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy / B. E. Metzger, S. G. Gabbe, B. Persson, T. A. Buchanan, P. A. Catalano, P. Damm et al. // *Diabetes Care.* – 2010. – Vol. 33. – P. 676-682.
384. Metzger, B. E. Prepregnancy weight and antepartum insulin secretion predict glucose tolerance five years after gestational diabetes mellitus / Metzger B.E., Cho N.H., Roston S.M., Radvany R. // *Diabetes Care.* – 1993. – Vol. 16, № 12. – P. 1598-1605.
385. Milln, J. Antenatal management and maternal/fetal outcomes associated with hyperglycaemia in pregnancy (HIP) in Uganda; a prospective cohort study / J. Milln, B. Nakabuye, B. K. Natamba et al. // *BMC Pregnancy and Childbirth.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 386.

386. Mimouni, F. Perinatal asphyxia in infants of diabetic mothers is associated with maternal vasculopathy and hyperglycaemia in labour / F. Mimouni // *Neonatal Epidemiology and Follow-up*. – 1987:400A.

387. Mirabelli, M. Gestational diabetes: Implications for fetal growth, intervention timing, and treatment options / M. Mirabelli, E. Chiefari, V. Tocci et al. // *Current Opinion in Pharmacology*. – 2021. – Vol. 60. – P. 1-10.

388. Montagnani, M. Insulin action in vascular endothelium: potential mechanisms linking insulin resistance with hypertension / M. Montagnani et al. // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2000. – Vol. 2, № 5. – P. 285-292.

389. Naeye, R. L. Differing effects of fetal sex on pregnancy and its outcome / R. L. Naeye, L. M. Demers // *Am J Med Genet Suppl*. – 1987. – № 3. – P. 67-74.

390. Ness, R. B. Shred and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia / R. B. Ness, M. Baha, I. Siba // *Am J Obstet and Gynecol*. – 2006. – Vol. 145. – P. 40-49.

391. Nilofer, A. R. Screening in high-risk group of gestational diabetes mellitus with its maternal and fetal outcomes / A. R. Nilofer et al. // *Indian J. Endocrinol. Metab*. – 2012. – Vol. 16, № 1. – P. 74-78.

392. Niu, J. M. Evaluation of the diagnostic criteria of gestational metabolic syndrome and analysis of the risk factors / J. M. Niu, Q. Lei, L. J. Lu, J. Y. Wen, X. H. Lin, D. M. Duan et al. // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. – 2013. – Vol. 48, № 2. – P. 92-97.

393. Nwosu, E. C. Is fetal gender significant in the perinatal outcome of pregnancies complicated by placental abruption? / E. C. Nwosu, B. Kumar, M. El-Sayed, S. Hollis // *J ObstetGynaecol*. – 1999. – Vol. 19, № 6. – P. 612-614.

394. O'Malley, E. G. Folate and vitamin B12 levels in early pregnancy and maternal obesity / E. G. O'Malley, C. M. E. Reynolds, S. Cawley et al. // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2018. – Vol. 231. – P. 80-84.

395. Olmos Flores  
diabetes mellitus: The central role of the placenta / A. Olmos Flores  
– Vol. 22, № 15. – P. 80-87.

-Ort  
-Ort  
-es  
-es

396. Ong, S. Angiogenesis and placental growth in normal and compromised pregnancies / S. Ong, G. Lash, P. N. Baker // *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2000. – Vol. 14, № 6. – P. 969-980.

397. Paria, B. C. Cellular and molecular responses of the uterus to embryo implantation can be elicited by locally applied growth factors / B. C. Paria, Wen-ge Ma, J. Tan et al. // *PNAS.* – 2001. – Vol. 98, № 3. – P. 1047-1052.

398. Persson, M. Diaproportionate body composition and perinatal outcome in large-for-gestational-age infants to mothers with type 1 diabetes / M. Persson, D. Pasupathy, U. Hanson, M. Norman // *BJOG.* – 2012. – Vol. 119, № 5. – P. 565-572.

399. Phelan, S. Protocol for a randomized controlled trial of pre-pregnancy lifestyle intervention to reduce recurrence of gestational diabetes: Gestational Diabetes Prevention/Prevención de la Diabetes Gestacional / S. Phelan, E. Jelalian, D. Coustan et al. // *Trials.* – 2021. – Vol. 22, № 1. – P. 256.

400. Piskart, L. Free fatty acids and albumin as mediators of thrombin stimulated fibrinogen synthesis / L. Piskart; M. Thaler // *Am. J. Physiol.* – 1976. – Vol. 230. – P. 990-1002.

401. Potenza, M. Insulin resistance in spontaneously hypertensive rats is associated with endothelial dysfunction characterized by imbalance between NO and ET-1 production / M. Potenza, F. Marasciulo, D. Chieppa, G. Brigiani, G. Formoso et al. // *Am. J. Physiol.* – 2005. – Vol. 289. – P. 813-822.

402. Powe, C. E. Early pregnancy biochemical predictors of gestational diabetes mellitus / C. E. Powe // *Curr Diab Rep.* – 2017. – Vol. 17, № 2. – P. 12.

403. Quinlan, J. R. Induction of Decision Trees / J. R. Quinlan // *Machine Learning.* – 1986. – Vol. 1, № 1. – P. 81-106.

404. Rabe, T. Sulfatase deficiency in the human placenta: clinical findings / T. Rabe, R. Hösch, B. Runnebaum // *Biol Res Pregnancy Perinatol.* – 1983. – Vol. 4, № 3. – P. 95-102.

405. Randriamboavonjy, V. Insulin, insulin resistance, and platelet signaling in diabetes / V. Randriamboavonjy, I. Fleming // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32. – P. 528-530.

406. Rasanen, J. Glycosylated fibronectin as a first-trimester biomarker for prediction of gestational diabetes / J. Rasanen, C. K. Snyder, P. V. Rao, R. Mihalache . et al. // *Obstet Gynecol.* – 2013. – Vol. 122, № 3. – P. 586-594.

407. Reynolds, L. P. Animal models of placental angiogenesis / L. P. Reynolds, P. P. Borowicz, K. A. Vonnahme // *Placenta.* – 2005. – Vol. 26, № 10. – P. 689-708.

408. Rosenstein, M. G. The risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age in women with gestational diabetes / M. G. Rosenstein, Y. W. Cheng, J. M. Snowden, J. M. Nicholson et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2012. – Vol. 206, № 4. – P. 309e1-309e7.

409. Rozhkova, O. V. Gestational diabetes mellitus and obesity: Effects on offspring / O. V. Rozhkova, O. V. Remneva, N. I. Fadeeva, Y. V. Korenovskiy, S. D. Yavorskaya // *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* – 2021. – Vol. 15, № 3. – P. 258-269.

410. Sakowski, S. A. Insulin-like growth factor-I for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis / S. A. Sakowski, A. D. Schuyler, E. L. Feldman // *Amyotroph Lateral Scler.* – 2009. – Vol. 10, № 2. – P. 63-73.

411. Salafia, C. M. Clinical correlations of placental pathology in preterm pre-eclampsia / C. M. Salafia, J. C. Pezzullo, A. Chidini // *Placenta.* – 1998. – Vol. 19, № 1. – P. 67-72.

412. Sami, S. Perinatal mortality rate in relation to gender / S. Sami, S.N. Baloch // *J Coll Physicians Surg Pak.* – 2004. – Vol. 14, № 9. – P. 545-548.

413. Sen, S. Nutrition, weight gain and eating behavior in pregnancy: A review of experimental evidence for long-term effects on the risk of obesity in offspring / S. Sen et al. // *Physiol. Behav.* – 2012. – Vol. 23. – P. 735-742.

414. Sheiner, E. Gender does matter in perinatal medicine / E. Sheiner, A. Levy, M. Katz, R. HersHKovitz, E. Leron, M. Mazor // *Fetal Diagn Ther.* – 2004. – Vol. 19, № 4. – P. 366-369.

415. Shi, P. Association between gestational weight gain in women with gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort study / P. Shi, A. Liu, X. Yin // *BMC Pregnancy and Childbirth.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 508.

416. Shi, Y. C. Central and peripheral mechanisms of the NPY system in the regulation of bone and adipose tissue / Y. C. Shi, P. A. Baldock // *Bone*. – 2012. – Vol. 50, № 2. – P. 430-436.

417. Shimizu, I. Annals express: comparison of HbA1c and glycated albumin as a control marker for newborn complications from diabetic women in a multicenter study in Japan (Japan Glycated Albumin Study Group study 2) / I. Shimizu, Y. Hiramatsu, Y. Omori, M. Nakabayashi // *Ann Clin Biochem*. – 2018. – Vol. 55, Iss. 6. – P. 639-646.

418. Shindo, R. Impact of gestational diabetes mellitus diagnosed during the third trimester on pregnancy outcomes: a case-control study / R. Shindo, S. Aoki, S. Nakanishi, T. Misumi, E. Miyagi // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 246.

419. Spaanderman, M. E. Metabolic syndrome and the risk for recurrent preeclampsia: a retrospective cohort study / M. E. Spaanderman // *BJOG*. – 2013. – Vol. 120, № 8. – P. 979-986.

420. Spence, G. M. Vascular endothelial growth factor levels in serum and plasma following esophageal cancer resection—relationship to platelet count / G. M. Spence, A. N. Graham, K. Mulholland et al. // *Int. J. Biol. Markers*. – 2002. – Vol. 17, № 2. – P. 119-124

421. Stekkinger, E. Metabolic syndrome and the risk for recurrent preeclampsia: a retrospective cohort study / E. Stekkinger, R. Scholten, M. J. van der Vlugt, A. P. van Dijk, M. C. Janssen, M. E. Spaanderman // *BJOG*. – 2013. – Vol. 120, № 8 – P. 979-986.

422. Stotland, N. Risk factors and obstetric complications associated with macrosomia / N. Stotland, A. Caughey, E. Breed et al. // *Int. J. Gynaecol. Obstet*. – 2004. – Vol. 87. – P. 220-226.

423. Straszewski-Chavez, S. L. The role of apoptosis in the regulation of trophoblast survival and differentiation during pregnancy / S. L. Straszewski-Chavez, V. M. Abrahams, G. Mor // *Endocrine Rev*. – 2005. – Vol. 26. – P. 877-897.

424. Su, Y. N. Decreased maternal serum placenta growth factor in early second trimester and preeclampsia / Y. N. Su, C. N. Lee, W. F. Cheng et al. // *Obstet. Gynecol*. – 2001. – Vol. 97, № 6. – P. 898-904.

425. Thongsong, B. Inhibition of amino acid transport system a by interleukin-1beta in trophoblasts / B. Thongsong, R. K. Subramanian, V. Ganapathy, P. D. Prasad // *J. Soc Gynecol Investig.* – 2005. – Vol. 12, № 7. – P. 495-503.
426. Tjoa, M. L. Elevated C-reactive protein levels during first trimester of pregnancy are indicative of preeclampsia and intrauterine growth restriction / M. L. Tjoa, J. M. van Vugt, A. T. Go et al. // *J. Reprod. Immunol.* – 2003. – Vol. 59. – P. 29-37.
427. Torry, D. S. Expression and function of placenta growth factor: implications for abnormal placentation / D. S. Torry, D. Mukherjea, J. Arroyo, R. J. Torry // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2003. – Vol. 10, № 4. – P. 178-188
428. Van der Pal-de Bruin, K. M. Change in male-female ratio among newborn babies in Netherlands / K. M. Van der Pal-de Bruin, S. P. Verloove-Vanhorick, N. Roeleveld. – *Lancet.* – 1997. – P. 349-62.
429. Van Hoorn, F. Implementation of a first-trimester prognostic model to improve screening for gestational diabetes mellitus / F. Van Hoorn, M. P. H. Koster, A. Kwee et al. // *BMC Pregnancy and Childbirth.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 298.
430. Vatten, L. J. Is pre-eclampsia more than one disease? / L. J. Vatten, R. Skjaerven // *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* – 2004. – Vol. 111. – P. 298-302.
431. Waites, G. T. Immunohistological localization of human pregnancy-associated endometrial alpha-2 globulin (alpha-2 PEG), a glycosylated \*lactoglobulin homologue, in the decidua and placenta during pregnancy / G. T. Waites, S. C. Bell // *J ReprodFertil.* – 1989. – Vol. 87, № 1. – P. 291-300.
432. Walker, J. D. NICE guidance on diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. NICE clinical guideline 63. London, March 2008 / J. D. Walker // *Diabet Med.* – 2008. Vol. 25, № 9. – P. 1025-1027.
433. Wallace, J. M. Serial measurement of uterine blood flow from mid to late gestation in growth restricted pregnancies induced by overnourishing adolescent sheep dams / J. M. Wallace, J. S. Milne, M. Matsuzaki, R. P. Aitken // *Placenta.* – 2008. – Vol. 9, № 8. – P. 718-724.

434. Walsh, J. M. The association between TNF- $\alpha$  and insulin resistance in euglycemic women / J. M. Walsh, C. A. McGowan, J. A. Byrne, A. Rath, F. M. McAuliffe // *Cytokine*. – 2013. – Vol. 64, № 1. – P. 208-212.

435. Wang, V. A. Ambient PM gross  $\beta$ -activity and glucose levels during pregnancy / V. A. Wang, T. James-Todd, M. R. Hacker et al. // *Environmental Health: A Global Access Science Source*. – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 70.

436. Watkins, O. C. Placental  $^{13}\text{C}$ -DHA metabolism and relationship with maternal BMI, glycemia and birthweight / O. C. Watkins, P. Selvam, R. Appukuttan Pillai et al. // *Molecular Medicine*. – 2021. – Vol. 27, № 1. – P. 84.

437. Wax, J. R. Does the frequency of soft sonographic aneuploidy markers vary by fetal sex? / J. R. Wax, A. Cartin, M. G. Pinette, J. Blackstone // *J Ultrasound Med*. – 2005. – Vol. 24, № 8. – P. 1059-1063.

438. Wu, L. Genetic variants associated with gestational diabetes mellitus: a metaanalysis and subgroup analysis / L. Wu, L. Cui, W. H. Tam et al. // *Sci Rep*. – 2016. – Vol. 6:30539. doi: 10.1038/srep30539.

439. Wung, S. F. Shared genomics of type 2 and gestational diabetes mellitus / S. F. Wung, P. C. Lin // *Annu Rev Nurs Res*. – 2011. – Vol. 29. – P. 227-260.

440. Yamauchi, T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity / T. Yamauchi, L. Kamon, H. Waki et al. // *Nat. Med*. – 2001. – Vol. 7, № 8. – P. 941-946.

441. Yogev, Y. Pregnancy and Obesity / Y. Yogev, P. M. Catalano // *ObstetGynecol Clin N Am*. – 2009. – Vol. 36. – P. 285-300.

442. Yoshino, M. Shift of anaerobic to aerobic metabolism in the rat acclimatized to hypoxia / M. Yoshino, K. Kato, K. Murakami et al. // *Comp. Biochem. Physiol*. – 1990. – Vol. 97A. – P. 341-344.

443. Zagarskikh, E. Y. U. Gestational diabetes mellitus and obstetric complications / E. Y. U. Zagarskikh, N. A. Kurashova // *Obstetrics and Gynecology*. – 2019. – Vol. 5. – P. 144-148.

444. Zarén, B. Maternal smoking affects fetal growth more in the male fetus / B. Zarén, G. Lindmark, L. Bakketeig // *Paediatr Perinat Epidemiol*. – 2000. – Vol. 14, № 2. – P. 118-126.

445. Zavalza-Gomez, A. Adipokines and insulin resistance during pregnancy / A. Zavalza-Gomez, R. Anaya-Prado // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2008. – Vol. 80. – P. 8-15.
446. Zawieska, A. Components of metabolic syndrome and their impact on fetal growth in women with gestational diabetes mellitus / Zawieska A., Wender-Ozegowska E., Brazert J. et al. // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 59. – P. 5-18.
447. Zeitlin, J. Fetal sex and indicated very preterm birth: results of the EPIPAGE study / J. Zeitlin, P. Y. Ancel, B. Larroque, M. Kaminski // *Am J Obstet Gynecol.* – 2004. – Vol. 190, № 5. – P. 1322-1325.
448. Zhang, L. Circ-PNPT1 contributes to gestational diabetes mellitus (GDM) by regulating the function of trophoblast cells through miR-889-3p/PAK1 axis / L. Zhang, M. Zeng, F. Tang, et al. // *Diabetology and Metabolic Syndrome*. – 2021. – Vol. 13, № 1. – P. 58.
449. Zhang, W. X. Regulation of reproduction by the circadian rhythms / W. X. Zhang, S. Y. Chen, C. Liu // *Acta Physiol Sinica*. – 2016. – Vol. 68, № 6. – P. 799-808.
450. Zheng, W. Weight gain after diagnosis of gestational diabetes mellitus and its association with adverse pregnancy outcomes: a cohort study / W. Zheng, W. Huang, C. Liu, et al. // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 216.
451. Zhu, G. Plasma levels of trace element status in early pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus: A nested case-control study / G. Zhu, T. Zheng, C. Xia, et al. // *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. – 2021. – Vol. 68, 126829.

# ПРИЛОЖЕНИЕ

**Латеральная гимнастика для профилактики гестационного сахарного  
диабете в I - II триместрах**

<p>1.</p> <p>Исходное положение – правая рука на груди, левая на животе.</p> <p>Правильное диафрагмальное дыхание должно осуществляться с приподнятием руки, лежащей на животе в спокойном темпе в течение 2 минут.</p>	
<p>2.</p> <p>Исходное положение – лежа на спине, руки вдоль туловища.</p> <p>Ноги согнуть, таз медленно приподнять и опустить.</p> <p>Упражнение выполнять в среднем темпе 8-10 раз</p>	
<p>3.</p> <p>Исходное положение – стоя, спина прямая.</p> <p>Коснуться левой рукой согнутой правой ноги (2 раза) и наоборот (1 раз). Выполнить 6-8 повторов</p>	
<p>4.</p> <p>Исходное положение – лежа на спине. Согнутые ноги привести к животу, ладони лежат на коленях.</p> <p>Наклоны вправо и влево: 2 наклона вправо, 1-влево, 6 раз</p>	

<p>5.</p> <p>Исходное положение – лежа на спине. Согнутые ноги привести к животу, ладони лежат на коленях.</p> <p>Разводим колени в стороны в медленном темпе 6-8 раз.</p>	
<p>6.</p> <p>Исходное положение – Стоя на коленях и ладонях.</p> <p>Прогнуть спину, затем выгнуть, руки прямые, голова опущена 4-5 раз</p>	
<p>7.</p> <p>Исходное положение – коленно-локтевое.</p> <p>Голова опущена на кисти рук 1 минута.</p>	
<p>8.</p> <p>Исходное положение – лежа на спине, руки вдоль туловища.</p> <p>Согнуть ноги. Поочередно ставить пятку одной ноги на колено другой: Два движения правой ноги поочередно чередуются с одним движением левой ноги, 5-6 повторов .</p>	
<p>9.</p> <p>Исходное положение – стоя, руки на поясе</p> <p>Наклоны головы вперед, назад и стороны в медленном темпе 5-6 раз.</p>	

<p>10.</p> <p>Исходное положение – стоя, руки вдоль туловища.</p> <p>Наклоны в стороны. Руки скользят по боковым поверхностям туловища: два наклона вправо, одно-влево, 6 повторов.</p>	
<p>11.</p> <p>Исходное положение – сидя на полу.</p> <p>Спина прямая, ноги вместе. Руки развести в стороны.</p> <p>Повороты туловища вправо, влево в медленном темпе: два поворота вправо чередовать с одним влево 6 раз .</p>	 
<p>12.</p> <p>Исходное положение – сидя на полу, с упором на ладони сзади.</p> <p>Ноги прямые. Приподнять таз, повернуть туловище, запрокинув одну ногу через другую с касанием пола: два запрокидывания вправо чередовать с одним влево 5-6 повторов в среднем темпе.</p>	
<p>13.</p> <p>Исходное положение – стоя, руки подняты и соединены над головой.</p> <p>Наклоны в сторону: чередовать два наклона вправо с одним - влево</p>	 
<p>14.</p> <p>Исходное положение – сидя «по - турецки».</p> <p>Ладони на коленях.</p> <p>Наклоны головы вперед, назад и в стороны в среднем темпе</p>	

6-8 раз.



15.

Исходное положение – стоя, руки прямые.

Шаг вперед с полуприседанием, руки на поясе. Вес тела переносим на переднюю ногу. Поочередно на два выпада правой ногой приходится один выпад –левой, 6 повторов.



16.

Исходное положение – стоя на коленях.

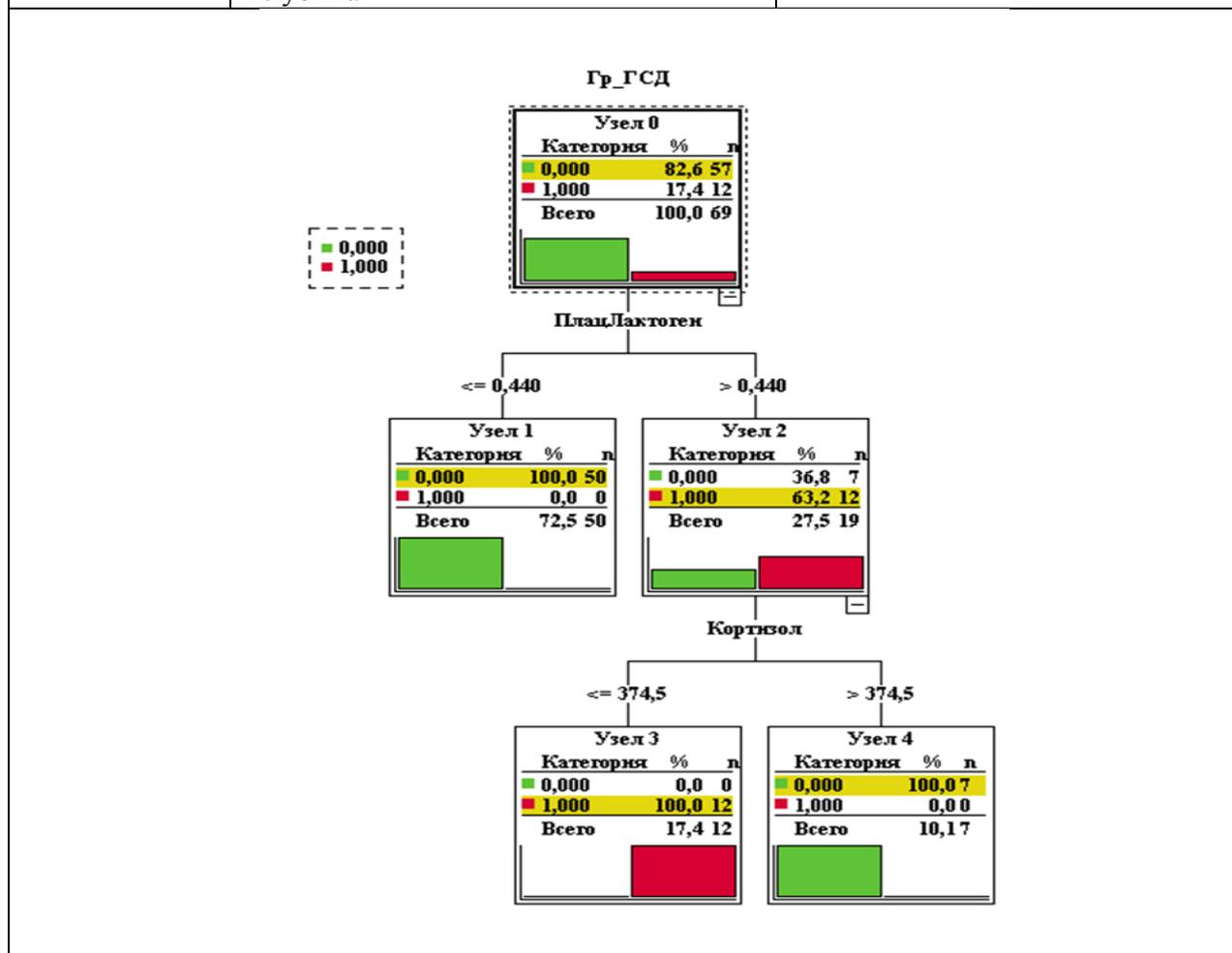
Опускаемся на пятки, руки на коленях 3-4 раза в медленном темпе.



<p>17.</p> <p>Исходное положение – стоя на ладонях и коленях, ноги согнуты.</p> <p>Выпрямлять поочередно 2 раза правую и один раз - левую ноги. Повторять 6-8 раз в среднем темпе.</p>	
<p>18.</p> <p>Исходное положение – лежа на спине, руки прямые. Стопы на полу, ноги поочередно (на два движения правой ногой одно-левой) в среднем темпе подтянуть к тазу 6-8 раз.</p>	
<p>19.</p> <p>Исходное положение – лежа на спине, ноги согнуть.</p> <p>Поочередное поднятие прямых ног вверх, тянем носок на себя в среднем темпе: на 2 движения правой ногой, одно – левой, 6-8 раз..</p>	
<p>20.</p> <p>Исходное положение – стоя.</p> <p>Перекаты с носок на пятки.</p>	

## Приложение 2

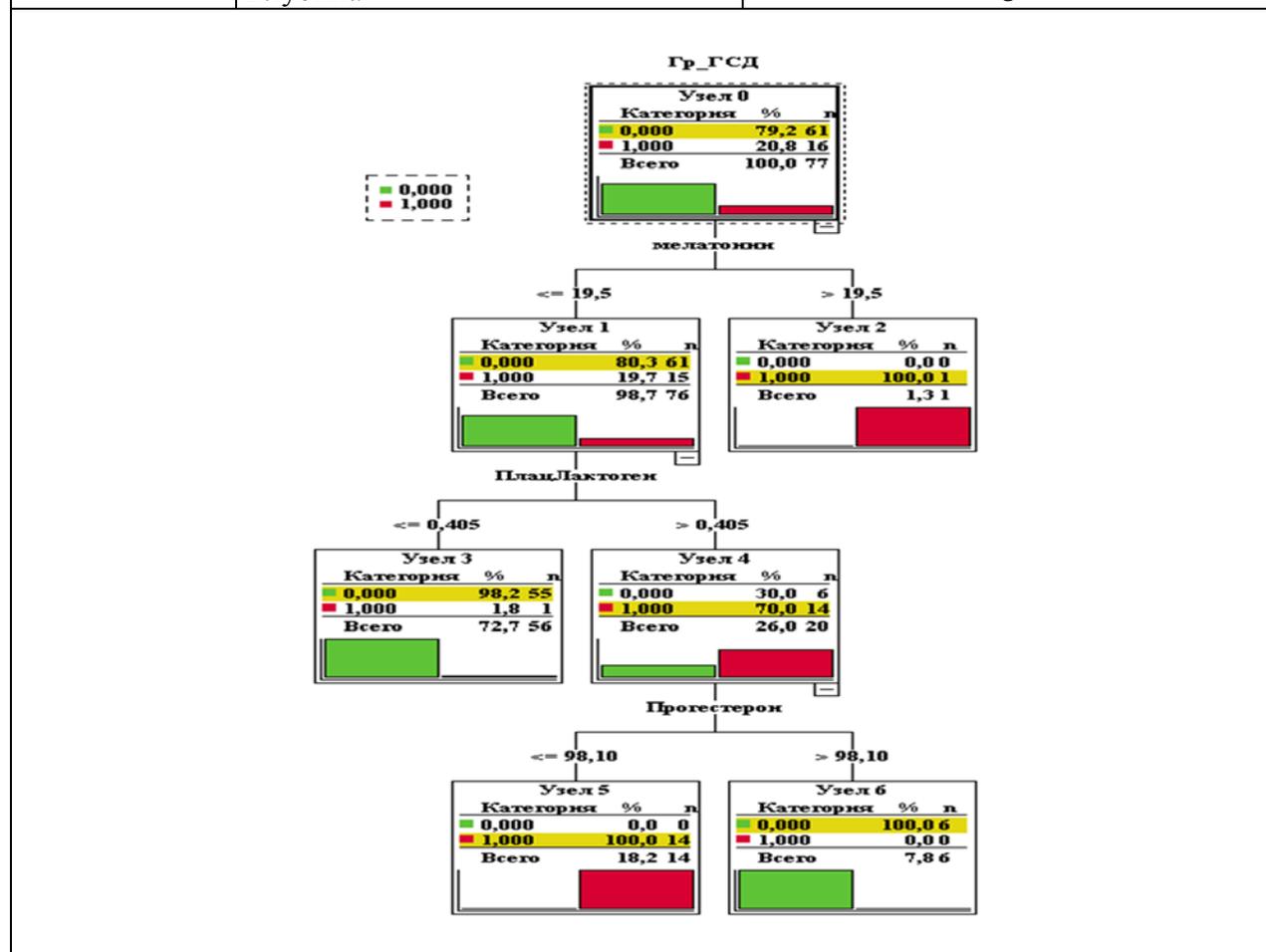
Спецификации	Метод построения	CRT
	Зависимая переменная	Гр_ГСД
	Независимые переменные	мелатонин, АКТГ, Кортизол, Прогестерон, ЭстриолСвоб, ПлацЛактоген
	Проверка	Кросс-проверка
	Максимальное количество уровней	<b>6</b>
	Минимальное количество наблюдений в родительском узле	<b>4</b>
	Минимальное количество наблюдений в дочернем узле	<b>2</b>
Результаты	Включены независимые переменные	ПлацЛактоген, Кортизол
	Число узлов	<b>5</b>
	Число конечных узлов	<b>3</b>
	Глубина	<b>2</b>



«Дерево решений» – Гормоны, I триместр, ГСД, матери девочек:

**Правило:** если уровень плацентарного лактогена  $>0,44$  и уровень кортизола  $\leq 374,5$ , то прогнозируют ГСД (относительный риск – 52,25 (доверительный интервал: 9,76-639,03)); (отношение шансов – 616 (доверительный интервал: 35,77-10608,67)); (чувствительность – 91,7 % (доверительный интервал: 67,1-99,3)); (специфичность – 98,2% (доверительный интервал: 93,2-99,8)).

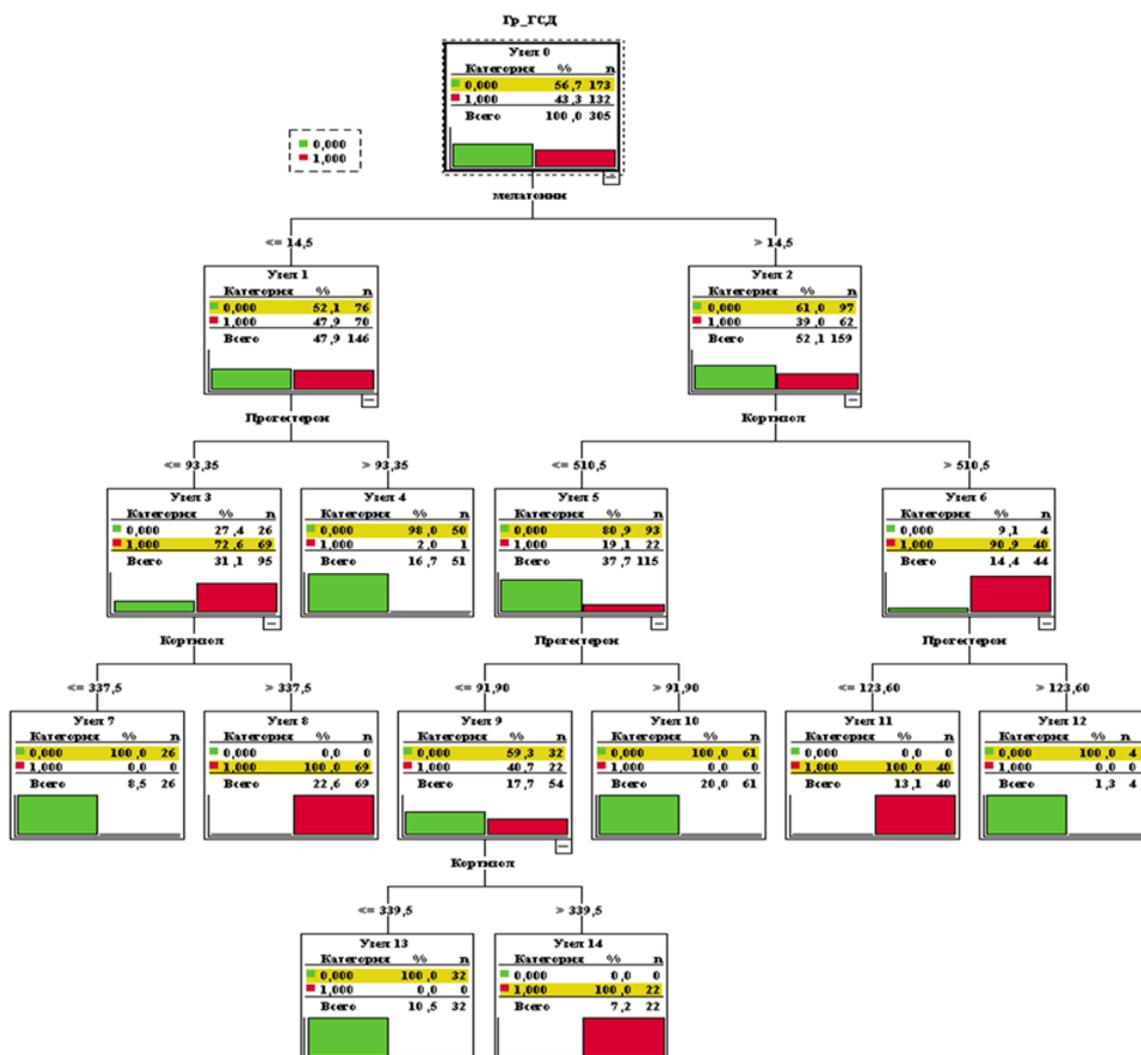
Спецификации	Метод построения	CRT
	Зависимая переменная	Гр_ГСД
	Независимые переменные	АКТГ, Кортизол, Прогестерон, ЭстриолСвоб, ПлацЛактоген, мелатонин
	Проверка	Нет
	Максимальное количество уровней	5
	Минимальное количество наблюдений в родительском узле	4
	Минимальное количество наблюдений в дочернем узле	2
Результаты	Включены независимые переменные	мелатонин, ПлацЛактоген, Прогестерон
	Число узлов	7
	Число конечных узлов	4
	Глубина	3



«Дерево решений» - Гормоны I триместр, ГСД, матери мальчиков.

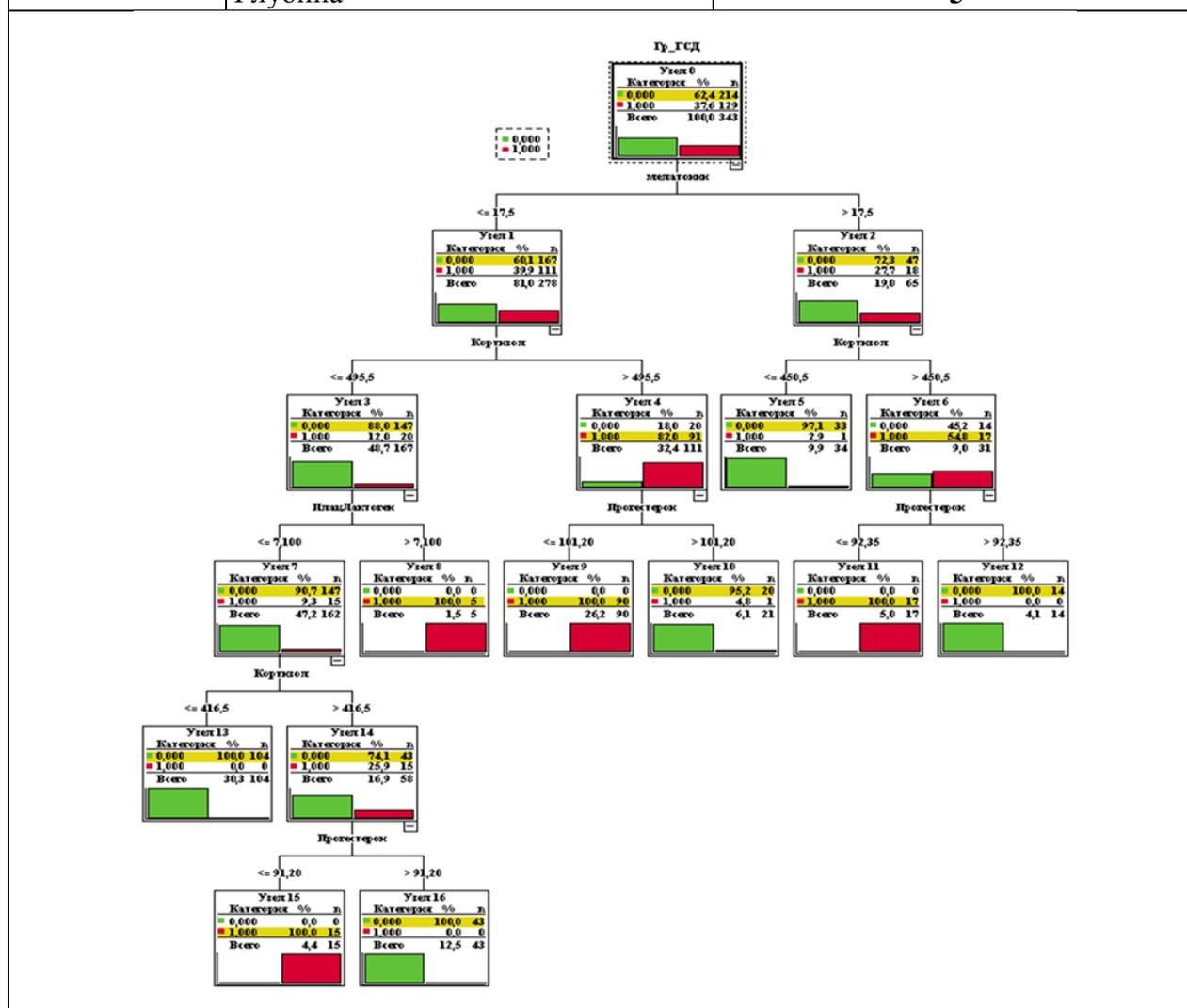
**Правило:** 1. если уровень мелатонина  $>19,5$ , то прогнозируют ГСД и 2. если уровень мелатонина  $\leq 19,5$  и уровень плацентарного лактогена  $>0,405$ , а уровень прогестерона  $\leq 98,1$ , то прогнозируют ГСД (относительный риск – 15,74 (доверительный интервал: 3,7 – 180,57); (отношение шансов – 900,00 (доверительный интервал: 53,17 – 15,235)); (чувствительность – 98,4% (доверительный интервал: 93,4 – 99,9)); (специфичность – 93,8% (доверительный интервал: 74,8 – 99,4)).

Спецификации	Метод построения	CRT
	Зависимая переменная	Гр_ГСД
	Независимые переменные	АКТГ, Кортизол, Прогестерон, ЭстриолСвоб, ПлацЛактоген, мелатонин
	Проверка	Нет
	Максимальное количество уровней	6
	Минимальное количество наблюдений в родительском узле	4
	Минимальное количество наблюдений в дочернем узле	2
Результаты	Включены независимые переменные	мелатонин, Прогестерон, Кортизол
	Число узлов	15
	Число конечных узлов	8
	Глубина	4



«Дерево решений» - Гормоны, II триместр, ГСД, матери девочек

Спецификации	Метод построения	CRT
	Зависимая переменная	Гр_ГСД
	Независимые переменные	АКТГ, Кортизол, Прогестерон, ЭстриолСвоб, ПлацЛактоген, мелатонин
	Проверка	Нет
	Максимальное количество уровней	5
	Минимальное количество наблюдений в родительском узле	4
	Минимальное количество наблюдений в дочернем узле	2
Результаты	Включены независимые переменные	мелатонин, Кортизол, ПлацЛактоген, Прогестерон
	Число узлов	17
	Число конечных узлов	9
	Глубина	5



«Дерево решений» – Гормоны, II триместр, ГСД, матери мальчиков

**Приложение 6**

Для определения исходного латерального поведенческого профиля асимметрий был использован модифицированный **тест Аннет** (1971) (Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А., 1988), включающий 19 вопросов:

- Какой рукой вы пишете?
- Какой рукой бросаете камень или мяч?
- Какой рукой зажигаете спичку?
- Какой рукой режете ножницами?
- Какой рукой вставляете нитку в иголку?
- Какой рукой вы расчесываетесь?
- Какой рукой вы держите зубную щетку?
- Какой рукой вы держите отвертку?
- Какой рукой вы держите молоток?
- Тест «переплетение пальцев рук»;
- Тест «скрещивание рук на груди»;
- Тест «аплодирование»;
- Тест для определения ведущей ноги;
- Тест для определения толчковой ноги;
- Тест «нога на ногу»;
- Тест с телефоном для выявления ведущего уха;
- Тест с раковиной для определения ведущего уха;
- Тест «замочная скважина» для определения ведущего глаза;
- Тест с прицеливанием для определения ведущего глаза.

Морфологическое неравенство рук определялось путем измерения линейкой ширины ногтевых лож мизинцев. Признак теста считался правым или левым на стороне преобладания ширины ногтевого ложа. Равенство показателей позволяло считать признак амбилатеральным. Выявление семейного анамнеза по латеральному профилю, учитывающего возможную

генетическую предрасположенность к леворукости предполагало использование вопросов, уточняющих наличие «левшей» и «амбидекстров» в ближайшем и отдаленном родственном окружении, а также выявляющих преимущественное использование той или иной руки в настоящее время и в детстве. во II триместре беременности